

Laboratorinė medicina.  
2011, t. 13, Nr. 4(52), p. 193–198.

# Oksiduoti mažo tankio lipoproteinai – aterogenezės veiksnys ir aterosklerozės žymuo

Loreta Bagdonaitė<sup>1,2</sup>  
Zita Aušrelė Kučinskienė<sup>1,2</sup>  
Vilma Dženkevičiūtė<sup>3</sup>

## Santrauka

**Darbo tikslas** – ištirti aterosklerozės biocheminių žymenų, susijusių su uždegiminiu / oksidaciniu procesu ir metabolizmo pakitimais, koncentracijos pokyčius koronarine širdies liga sergančių ligonių ir jų pirmos eilės giminių kraujyje, atliekant lyginamąją analizę ir įvertinant aterosklerozės prognozių biocheminių žymenų reikšmę.

**Tiriamoji medžiaga ir metodai.** Pagal nustatytą aterosklerozės biocheminių žymenų ir kraujagyslės sienelės anatominį pokyčių įvertinimo klinikinių tyrimų protokolą ištirta 30 ligonių (amžiaus vidurkis – 47 metai), kuriems praeityje diagnozuotas ūminis koronarinis sindromas ir yra pasibaigusi ūminė ligos stadija, ir 30 jų pirmos eilės giminių (amžiaus vidurkis – 52 metai).

**Rezultatai.** Atlikus kraujagyslių klinikinį tyrimą, abiejose tiriamųjų grupėse rasta aterosklerozinių pokyčių. Įvertinus koronarine širdies liga sergančių ligonių ir jų pirmos eilės giminių uždegimo ir metabolizmo žymenų pokyčius nustatyta, kad aterogeninių veiksnių (hipercholesterolemijos, oksiduotų mažo tankio lipoproteinų, C reaktyviojo baltymo) koncentracija pirmos eilės giminių grupėje buvo didesnė; tai galima paaiškinti genetiniu polinkiu sirgti aterosklerozė (giminių grupėje) ir šiuos rizikos veiksnius mažinančia medikamentinio gydymo įtaka (ligonių grupės rodikliams). Nustatytas statistiškai reikšmingas oksiduotų mažo tankio lipoproteinų ir cholesterolio apykaitos rodiklių ryšys giminių grupėje.

**Išvados.** Gautieji rodikliai rodo stiprią lipoproteinų apykaitos sąsają ir jų dalyvavimą aterogenezeje, kur ypatinga svarba tenka oksidacijos procesams kaip uždegimo ir aterogeninės dislipidemijos rezultatui. Todėl kompleksinis lipidų apykaitos, uždegimo ir oksidacijos aktyvumo rodiklių, ypač oksiduotų mažo tankio lipoproteinų, tyrimas rekomenduojamas aterosklerozės progresavimui vertinti besimptomiams asmenims, turintiems šeiminingą anamnezę sirgti širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis, siekiant individualizuoti gydymą.

**Reikšminiai žodžiai:** aterosklerozė, uždegimas, koronarinė širdies liga, oksidacija.

## ĮVADAS

Aterosklerozė yra daugiaveiksni liga, kurios patogenezės ir rizikos veiksnių tyrimams ir su tuo susijusiam individualizuotam gydymui skiriama itin

daug dėmesio. Nors Lietuvoje jau tris dešimtmečius vykdoma aterosklerozės rizikos veiksnių – nutukimo, metabolinio sindromo, diabeto, rūkymo, hipertenzijos, hipercholesterolemijos, mažo fizinio aktyvumo prevencijos

<sup>1</sup>Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Fiziologijos, biochemijos ir laboratorinės medicinos katedra

Faculty of Medicine of Vilnius University, Vilnius, Lithuania

<sup>2</sup>VUL VšĮ Santariškių klinikų Laboratorinės diagnostikos centras

Vilnius University Hospital Santariskiu Clinics, Vilnius, Lithuania

<sup>3</sup>VUL VšĮ Santariškių klinikų Kardiologijos ir angiologijos centras  
El. paštas: loreta.bagdonaitė@vu.mf.lt

programa, tačiau sergamumas širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis nemažėja. Pasaulyje kinta ir mirčių epidemiologija – anksčiau dominavo mirtys nuo infekcinių ir ūminių ligų, o pastaruoju laikotarpiu – nuo lėtinių ir degeneracinių ligų, vyraujančių širdies ir kraujagyslių patologijai [1].

Ilgą laiką buvo pripažįstama, jog padidėjusi mažo tankio lipoproteinų (MTL) koncentracija yra vienas svarbiausių koronarinės širdies ligos (KŠL) vystymosi rizikos veiksnių [2, 3], todėl gydymui pradėti taikyti serumo lipidų kiekį mažinantys vaistai. Tačiau ir neviršijant rekomenduojamų kraujo serumo MTL cholesterolio reikšmių, nemaža dalis pacientų vis dėlto suseraga KŠL [4, 5]. Todėl tebėra aktualu ieškoti vis naujų aterogenezėje dalyvaujančių svarbių veiksnių ir jų tarpusavio sąveikos, daug dėmesio skiriant uždegimo, genų įvairovei. Pastarąjį dešimtmetį ypač susidomėta oksidacinio streso ir antioksidacinės sistemos įtaka, pradėti tirti oksiduoti mažo tankio lipoproteinai (oksMTL), kurie galbūt atlieka raktinį vaidmenį vystantis aterosklerozei [5, 6]. Nustatyta, jog ši MTL forma lemia įvairius aterogenezės procesus: skatina aterosklerozinės plokštelės formavimąsi, endotelio disfunkciją, kraujagyslių remodeliavimą, aterosklerozinių plokštelių fibrozines kapsules plyšimą ir trombo susidarymą [7–9]. 1993–1994 metais vykdytoje tarptautinėje Linčpingo ir Vilniaus koronarinės ligos rizikos įvertinimo studijoje („LiVicordia“) buvo tiriami ir lyginami Linčpingo (Švedija) ir Vilniaus miestų penkiasdešimtmečių vyrų grupės KŠL rizikos veiksniai, atspindintys kraujo biocheminės sudėties, anatominius kraujagyslės sienelės pokyčius, streso įtaką. Šio tyrimo rezultatai patvirtino hipotezę, kad, be tradicinių rizikos veiksnių, esama ir kitų priežasčių, lemiančių keturis kartus didesnę Lietuvos vyrų mirtingumą nuo KŠL negu Švedijos vyrų. Vieni iš svarbiausių „LiVicordia“ studijos rezultatų – nustatytas sumažėjęs vilniečių kraujo mažo tankio lipoproteinų atsparumas oksidacijai bei mažesnė vitaminų antioksidatorių koncentracija kraujo plazmoje [10]. Pakartotinai 2004 metais buvo įvertintas „LiVicordia“ studijoje dalyvavusių Vilniaus miesto vyrų KŠL rizikos veiksnių paplitimas. Šio tyrimo rezultatai parodė, jog per dešimtmetį padidėjo kūno masės indeksas, bendrojo cholesterolio bei MTL ir DTL cholesterolio, triacilglicerolių koncentracijos kraujo plazmoje, sumažėjo apoB/apoAI koeficientas. Nustatyta, jog didesnio Lietuvos vyrų sergamumo ir mirtingumo nuo KŠL galima

priežastis – lėtinio streso įtaka bei silpnė antioksidacinės sistemos aktyvumas. Todėl oksiduotų MTL koncentracijos matavimas gali būti naudingas identifikuojant didelės rizikos asmenis, net jei liga kliniškai dar nepasireiškė [11].

## DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

**Darbo tikslas** – ištirti aterosklerozės biocheminių žymenų, susijusių su uždegimo (oksidaciniu) procesu ir metabolizmo pakitimais, koncentracijos pokyčius koronarine širdies liga sergančių ligonių ir jų pirmos eilės giminių kraujyje, atliekant lyginamąją analizę ir įvertinant aterosklerozės prognozių biocheminių žymenų reikšmę.

### Uždaviniai:

- Sergantiems koronarine širdies liga asmenims ir jų pirmos eilės giminiams, kuriems KŠL neaptikta, atlikti kraujagyslių klinikinį ištyrimą, nustatyti uždegimo ir metabolizmo žymenis.
- Įvertinti tirtų biocheminių aterosklerozės žymenų praktinį taikymą nustatant individualius aterosklerozinio proceso biologinius mechanizmus ir prognozės galimybes.

## TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

### Tiriamųjų charakteristika

Pagal nustatytą aterosklerozės biocheminių žymenų, susijusių su uždegimo procesu ir metabolizmo pokyčiais, bei anatominių kraujagyslės sienelės pokyčių vertinimo klinikinių tyrimų protokolą ištirta 30 ligonių, kuriems praeityje diagnozuotas ūminis koronarinis sindromas ir yra pasibaigusi ūminė ligos stadija, ir 30 jų pirmos eilės giminių.

Tyrimai buvo atliekami ligoniams, kurie atitiko šiuos atrankos kriterijus:

- amžius – nuo 45 iki 65 metų;
- pirmą kartą gyvenime paguldyti į intensyviosios kardiologijos skyrių, susirgę ūminiu koronariniu sindromu: miokardo infarktu su arba be Q bangos (patvirtintu būdingais elektrokardiografiniais pokyčiais ir specifiniu širdies žymenų padaugėjimu) arba nestabilia krūtinės angina (patvirtinta būdingais elektrokardiografiniais pokyčiais).

Kriterijai, neleidžiantys įtraukti ligonio į tyrimą, buvo šie: insulinu gydomas cukrinis diabetas, inkstų funkcijos nepakankamumas, III–IV funkcinės klasės širdies nepakankamumas,

onkologinės ligos, alkoholizmas ir kitos socialinės priežastys, galinčios turėti įtakos tyrimui.

Iki tyrimo ligoniai vartojo antiagregantų, kalcio kanalų blokatorių, -adrenoreceptorių blokatorių, nitratų, statinų ar šių vaistų derinių.

Ligonių grupėje buvo 29 (97 %) vyrai ir 1 (3 %) moteris, amžiaus vidurkis – 47 metai. Pirmos kartos giminių grupėje buvo 16 (55 %) vyrų ir 14 (45 %) moterų, kurių amžiaus vidurkis – 52 metai.

Ligoniai sutiko dalyvauti tyrime ir pasirašė sutikimo formą (tyrimui atlikti gautas Biomedicininų tyrimų etikos komiteto sutikimas).

## Laboratoriniai tyrimo metodai

Laboratoriniai tyrimai buvo atliekami Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės diagnostikos centre. Veninio kraujo buvo imama ryte nevalgius tarp 08.00 ir 10.00 val. Atlikti šie tyrimai:

- gliukozės, C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracijos serume – imunoturbidimetriniu metodu (automatiniu analizatoriumi *Architect ci-8200*; reagentai *Abbott*, JAV);
- glikozilinto hemoglobino (GHbA1c) – imunologiniu metodu (*Dimension Rxl* sistema, reagentai *Dade Behring*, JAV);
- lipoproteinų cholesterolio šiais metodais: fermentiniais kolorimetriniais metodais nustatomas bendrasis cholesterolis ir triacilgliceroliai ir DTL cholesterolis; tiesioginiu fermentinio klirensu metodu – MTL cholesterolis (automatiniu analizatoriumi *Architect ci-8200*, reagentai *Abbott*, JAV);
- Lp(a), Apo-I, Apo-II, Apo-B koncentracijos kraujo serume – imunofelometrijos metodu (*Nephelometer* sistema *BN II*, reagentai *Dade Behring*, Vokietija);
- homocisteino, IL-6 koncentracijos kraujo serume – chemiluminescencinės imunometrinės analizės metodu (analizatoriumi *Immulate 2000*, reagentai *Siemens*, Vokietija);
- oksiduotų MTL koncentracijos kraujo plazmoje (tyrimas buvo atliekamas -80 C temperatūroje užšaldžius tiriamųjų kraujo plazmą) – imunofermentiniu metodu (analizatoriumi *Stat Fax 2100*, reagentai *Mercodia*, Švedija).

## Klinikinis ir instrumentinis ištyrimas

Tyrimai buvo atliekami ryta, stabilios temperatūros (22±2 C) patalpoje.

Bent 12 valandų iki tyrimo pacientas turėjo būti nerūkęs, nevalgęs ir negėręs alkoholio bei kavos. Rekomenduota 24 valandas iki tyrimo pradžios nevartoti jokių vazodilatorių vaistų, kurie veikia arterijų sienelės struktūrą ir funkciją (pvz., angiotenzino receptorių blokatorių, kalcio kanalų blokatorių ir kt.). Surinkta rizikos veiksnių anamnezė:

- tiriamiesiems buvo pamatuotas ūgis, svoris, apskaičiuotas kūno masės indeksas (KMI), t. y. svoris  $\text{kg}/\text{ūgio m}^2$ , taip pat apskaičiuotas dviejų arterinio kraujo spaudimo matavimų, atliktų tiriamajam sėdint bent 10 min., vidurkis.

- arterinė hipertenzija nustatyta, kai sistolinis kraujo spaudimas buvo 140 mmHg ar diastolinis kraujo spaudimas 90 mmHg.

- rūkymas buvo laikomas rizikos veiksniu, jei tiriamasis ne mažiau kaip vieną mėnesį rūkė bent po vieną cigaretę per dieną.

*Ultragarsinis miego arterijų tyrimas* atliktas didelės skiriamosios gebos *ArtLab Esaote ALOKA* (Italy) ultragarsiniu aparatu, turinčiu automatinę sienelės aptikimo sistemą (angl. *Wall Track system*). Ją sudaro kombinuotas daviklis (doplerinis signalas kartu su 128 radiodažniniu signalu). Ultragarsiniu aparatu nustatytas abiejų miego arterijų standumas. Žiūrėta, ar nėra aterosklerozinių plokštelių – aterosklerozinė plokštelė laikoma daugiau nei 50 % aplinkinės sienelės sustorėjimas.

*Endotelio funkcijos tyrimas.* Mėginys atliekamas įprastinio kraujagyslių ultragarsinio tyrimo metu, naudojant didelio tikslumo ultragarsinį prietaisą, turintį automatinę sienelės radimo sistemą. Arterijos skersmuo nejudančiame vaizde matuotas radiodažniniu principu. Gautas didžiausias skersmens pokyčio procentas tarp 45–60 s ir laikomas kraujagyslės endotelio nulemta dilatacija.

## Statistinė analizė

Pagal duomenų homogeniškumą, išsiskirstymo simetriškumą ir pasiskirstymą histogramose atliktas imčių normalumo tyrimas parodė, jog tik dalies rodiklių imtis galima statistiškai reikšmingai laikyti paimtomis iš normaliosios aibės. Todėl atitinkamai buvo taikomi parametriniai ir neparametriniai statistiniai testai. Duomenys išreikšti vidurkiu ir standartiniais nuokrypiais. Kad išvengtume gaunamus rezultatus iškreipiančių duomenų, atmesti rodikliai, kurių reikšmės nukrypsta nuo vidurkio daugiau nei  $2 \pm$  standartiniai nuokrypiai. Skirtu-

mai tarp grupių įvertinti neporinių modelių Studento t-testu (parametriniam duomenims) arba Mann-Whitney U testu (neparametriniam duomenims). Rezultatai buvo laikomi statistiškai reikšmingais, jei p vertė

0,05. Siekiant nustatyti linijinės priklausomybės tarp kintamųjų laipsnį, buvo skaičiuojamas Spearmano koreliacijos koeficientas (r).

## DARBO REZULTATAI

### Bendrieji tyrimo duomenys

Koronarinė širdies liga sergantiems ligoniams ir jų pirmos eilės giminėms buvo nustatyti aterosklerozės biocheminiai žymenys, siejami su uždegimo procesu ir metabolizmo pakitimais, atliktas klinikinis ir instrumentinis šir-

dies ir kraujagyslių sistemos ištyrimas, įvertinti aterosklerozės rizikos veiksniai. Tyrimo rezultatai pateikiami 1 ir 2 lentelėse.

Įvertinus klinikinio ištyrimo duomenis – aterosklerozinių plokštelių buvimą ir kraujagyslių standumą miego arterijose, tékmės nulemtą dilataciją, kraujagyslės vidinio (*intima*) ir vidurinio (*media*) dangalo santykį bei rizikos veiksnius (rūkymą, nutukimą, arterinę hipertenziją), statistiškai reikšmingo skirtumo tarp koronarine širdies liga sergančių ligonių ir jų pirmos eilės giminiių nerasta. Tai rodo esamus aterosklerozinius pokyčius abiejų grupių asmenų kraujagyslėse, kurie giminiių grupėje kliniškai kol kas nepasireiškė.

Aterosklerozės biocheminiai žymenys, susiję su uždegimo procesu (C-RB, IL-6, homocisteinas), tirtu-ju

1 lentelė. Koronarine širdies liga sergančių ligonių ir jų giminiių klinikinių ir biocheminių žymenų įverčių palyginimas

Table 1. Comparison of estimation of clinical and biochemical markers in the patients with coronary heart disease and their relatives groups

Rodiklis	Ligonių grupė	Pirmos eilės giminiių grupė	p reikšmė
Tiriamųjų skaičius	30	30	
<b>Rizikos veiksniai</b>			
Rūkymas	8 (30 %)	5 (18 %)	
Nutukimas (KMI>25)	23 (85 %)	21 (75 %)	
Cukrinis diabetas	0 (0 %)	2 (7 %)	
Pirminė arterinė hipertenzija	18 (67 %)	19 (68 %)	
<b>Klinikinis tyrimas</b>			
Vidinio ir vidurinio kraujagyslės dangalo santykis, vidutinis ( $\text{mm } 10^{-3}$ )	588,0±169,6	626,7±130,4	0,353
Aterosklerozinė plokštelė dešinėje miego arterijoje	2 (7 %)	7 (25 %)	0,053
Aterosklerozinė plokštelė kairėje miego arterijoje	5 (19 %)	6 (21 %)	0,212
Dešinės miego arterijos standumas	2,9±0,9	3,3±1,3	0,151
Kairės miego arterijos standumas	3,1±1,1	3,7±1,9	0,125
Sistolinis žasto kraujo spaudimas (mmHg)	128,2±12,5	143±25,2	0,087
Diastolinis žasto kraujo spaudimas (mmHg)	79,8±11,6	90,2±10,3	0,037
Tékmės nulemta dilatacija (mm)	0,1±0,1	0,1±0,1	0,581
<b>Laboratoriniai tyrimai</b>			
Triacilgliceroliai (mmol/l)	1,5 ± 0,8	1,8±1,7	0,442
Bendrasis cholesterolis (mmol/l)	4,8 ± 0,8	5,9±1,1	0,001*
MTL cholesterolis (mmol/l)	2,8 ± 0,7	3,7±1,0	0,001*
DTL cholesterolis (mmol/l)	1,2 ± 0,3	1,4±0,5	0,061
oksMTL (IU/l)	87,9 ± 19,8	99,3±32,0	0,075
CRB (mg/l)	1,8 ± 1,8	3,6±4,8	0,071
IL-6 (ng/ml)	4,3 ± 5,4	3,6 ± 2,6	0,541
Apo A1 (g/l)	1,6 ± 0,3	1,7±0,3	0,163
Apo B (g/l)	1 ± 0,2	1,1±0,3	0,303
Lipoproteinas (a) (g/l)	0,3 ± 0,4	0,2±0,3	0,236
Homocisteinas (mmol/l)	12 ± 3,7	12,8±4,0	0,442

Duomenys išreikšti vidurkais ± standartine paklaida

\* – statistiškai reikšmingas skirtumas

grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Įvertinus metabolizmo pakitimų rodiklius, kurie yra svarbūs aterosklerozės rizikos veiksniai, nustatyta, jog bendrojo ir MTL cholesterolio koncentracija buvo statistiškai reikšmingai didesnė pirmos eilės giminių grupėje; šioje grupėje oksiduotų MTL koncentracija taip pat didesnė – taigi pirmos eilės giminių grupėje nustatyti ryškesni aterogeniniai žymenys. Yra žinoma, kad santykis ApoA1/ApoB pasižymi didesniu aterosklerozės diagnostiniu specifiškumu ir didesniu jautrumu, nei tiriant tik MTL cholesterolį (jeigu nėra padidėjusios aterosklerozės rizikos, koeficientas ApoA1/ApoB turėtų būti didesnis nei 1,2). Tirtųjų ligonių grupėje ApoA1/ApoB koeficientas buvo 1,6, o jų giminių grupėje – 3,5. Remiantis šiais duomenimis galima daryti išvadą, kad ir antiaterogeniniai veiksniai vyrauja giminių grupėje.

Pažymėtina, jog kitų tirtų aterogenezei svarbių veiksnių – lipoproteino (a), glikozilinto hemoglobino, reikšmės statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

## Aterosklerozės biocheminių rizikos veiksnių pokyčių įvertinimas

Laboratorinius aterosklerozės rizikos veiksnius analizavome lygindami ligonių ir jų pirmos eilės giminių grupes pagal rodiklius, viršijančius normos ribas (2 lentelė).

Vertinant uždegimo žymenis (CRB, IL-6) ligonių ir jų giminių grupėse, uždegimo proceso aktyvumas ryškesnis giminių grupėje. Pažymėtina, kad abiejose grupėse daugiau nei 90 % tiriamųjų kraujyje oksiduotų MTL koncentracija viršija apatinę normos ribą. Be to, hipercholesterolemija nustatyta 83 % giminių ir 28 % ligonių, iš jų MTL cholesterolio koncentracija viršijo normos ribas 53 % giminių, o ligonių grupėje ji buvo normos

2 lentelė. Koronarine širdies liga sergančių ligonių ir jų giminių grupių laboratoriniai žymenys, viršijantys normos ribas

Table 2. Estimates of the indicator above the normal range in the coronary heart disease patients and their relatives groups

Laboratorinis rodiklis	Probandų grupė	Pirmos eilės giminių grupė
<b>Uždegimo žymenys</b>		
IL-6	5 (16,66 %)	3 (10 %)
CRB	1 (3,44 %)	7 (24,13 %)
<b>Lipidai, susiję su aterogeneze</b>		
oksMTL	28 (93,33 %)	29 (96,66 %)
MTL cholesterolis	0 (0 %)	16 (53,33 %)
DTL cholesterolis	3 (10,34 %)	7 (23,33 %)
Triacilgliceroliai	9 (31,03 %)	7 (23,33 %)
Bendrasis cholesterolis	8 (27,58 %)	25 (83,33 %)
Lipoproteinas (a)	10 (33,33 %)	6 (20 %)
Apo A1	2 (6,66 %)	3 (10 %)
Apo B	2 (6,66 %)	4 (13,33 %)
<b>Kiti su aterogeneze susiję žymenys</b>		
HbA1c	4 (13,79 %)	9 (31,03%)
Homocisteinas	11 (36,66 %)	16 (53,33 %)
Gliukozė (plazmoje)	3 (10,34 %)	4 (13,33 %)

Duomenys išreikšti absoliučiais skaičiais ir %.

ribose, giminių ir ligonių grupėse apo B – atitinkamai 13 % ir 6 %, glikozilinto hemoglobino – 31 % ir 13 %, homocisteino – 53 % ir 36 %. Taigi, remiantis biocheminio fenotipo tyrimo duomenimis, galima teigti, kad pirmos eilės giminių grupėje dominuoja aterosklerozės procesui būdingų metabolizmo pakitimų bei oksidacinės aterogeninės reakcijos. Be abejo, artimiems normai laboratoriniams įverčiams KŠL ligonių grupėje daro įtaką medikamentinis gydymas, koreguojantis cholesterolio koncentraciją, uždegimo procesus. Todėl leistina prielaida, kad pirmos eilės giminių, kuriems nėra kliniškai pasireiškusi širdies ir kraujagyslių sistemos liga ir (ar) taikomas medikamentinis gydymas, turi dominuojančius aterosklerozės rizikos veiksnius, lemiančius sutrikusią metabolizmą ir uždegimą. Todėl asmenims, turintiems genetinę predispoziciją sirgti kraujotakos sistemos ligomis,

būtų tikslingas individualizuotas gydymas, slopinantis galimą proceso progresavimą.

Nustatyta statistiškai reikšminga koreliacija tarp oksiduotų MTL bei cholesterolio apykaitos rodiklių (pirmos eilės giminių grupėje) (3 lentelė). Gauti duomenys rodo stiprią lipoproteinų apykaitos sąsają ir jų dalyvavimą aterogenezeje: ypatinga svarba tenka oksidacijos aktyvumo rodikliams.

## REZULTATŲ APTARIMAS

Šio darbo tikslas buvo tirti aterosklerozės biocheminių žymenų koncentracijos pokyčius, atlikti klinikinę ir instrumentinę koronarinę širdies ligą sergančių ligonių ir jų pirmos eilės giminių kraujagyslių ištyrimą, lyginamąją analizę ir įvertinti ateroskle-

3 lentelė. Oksiduotų MTL ir metabolizmo pokyčius rodančių žymenų koreliacija koronarine širdies liga sergančių ligonių ir jų giminių grupėse

Table 3. Correlation between oxidative LDL and metabolic changes indicating markers in coronary heart disease patients and their relatives groups

Grupė	KŠL ligoniai		Pirmos eilės giminės	
	Koreliacijos koeficientas	p reikšmė	Koreliacijos koeficientas	p reikšmė
oksMTL koreliacija su:				
Apo B	0,33	0,07	0,54	0,00*
ApoA1/B	0,30	0,10	-0,41	0,02*
Cholesterolis	0,19	0,31	0,41	0,02*
MTL cholesterolis	0,19	0,33	0,49	0,01*

Duomenys išreikšti Spearmano koreliacijos koeficientu (r).

\*p < 0,05

rozės prognozių biocheminių žymenų reikšmę.

Tyrimai atlikti 30 ligonių, kuriems praėjus diagnozuotas ūminis koronarinis sindromas ir yra pasibaigusi ūminė ligos stadija, taikomas gydymas aterosklerozės rizikos veiksnių prevencijai, ir 30 jų pirmos eilės giminių, kuriems kliniškai širdies ir kraujagyslių liga nepasireiškė ir gydymas netaikomas. Pacientų grupę sudarė 97 % vyrų ir 3 % moterų (amžiaus vidurkis  $46 \pm 7$  metų), giminių grupę – 55 % vyrų ir 45 % moterų (amžiaus vidurkis  $52 \pm 11$  metų). Grupių imtis (įvertinus, kad lytis rezultatams įtakos neturi) leido atlikti statistinę analizę.

Atlikus klinikinį ir instrumentinį ištyrimą – įvertinus kraujagyslių anatominius pokyčius (aterosklerozinių plokštelių buvimą ir miego arterijų standumą, tėkmės nulemtą dilataciją, kraujagyslės vidinio ir vidurinio dangalo santykį) bei rizikos veiksnius (rūkymą, nutukimą, arterinę hipertenziją), aptikti ateroskleroziniai pokyčiai, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo tarp koronarine širdies liga sergančių ligonių ir jų pirmos eilės giminių nerasta. Todėl galima teigti, jog aterosklerozė, net ir esant morfologinių kraujagyslės sienelės pokyčių, pirmos eilės giminių grupėje KŠL būdingais klinikiniais požymiais nepasireiškė galbūt dėl antiaterogeninių veiksnių dominavimo. Todėl siekėme įvertinti biocheminių aterosklerozės žymenų praktinį pritaikomumą nustatant aterosklerozinio proceso biologinius mechanizmus ir prognozės patikslinimo galimybes.

Įvertinus uždegimo žymenų (IL-6, CRP) pokyčius abiejose grupėse, statistiškai reikšmingų skirtumų nerasta, tačiau didesnis uždegimo proceso aktyvumas buvo giminių grupėje. Šiuos rezultatus būtų galima paaiškinti uždegimą slopinančio ligonių gydymo įtaka ir, kita vertus, cirkuliuojančiais didelės koncentracijos oksiduotais MTL, skatinančiais uždegimo procesą giminių grupėje. Įvertinus metabolizmo pakitimų rodiklius, kurie yra svarbūs aterosklerozės rizikos veiksniai, nustatyta, jog bendrojo ir MTL cholesterolio koncentracija buvo statistiškai reikšmingai didesnė pirmos eilės giminių grupėje; šioje grupėje oksiduotų MTL koncentracija taip pat didesnė. Svarbu pabrėžti, jog giminių grupėje aptikta statistiškai reikšminga koreliacija tarp oksiduotų MTL

bei lipoproteinų apykaitos rodiklių. Tai patvirtina ir kitų tyrėjų duomenys, kurie įrodė, jog besimptomiams asmenims padidėjęs oksiduotų MTL lygis buvo susijęs su padidėjusiu miego arterijos vidinio ir vidurinio dangalo storiu ir šeimine hipercholesterolemija [12]. Be to, kai kurie klinikiniai tyrimai parodė atvirkštinę koreliaciją tarp oksiduotų MTL ir DTL cholesterolio kiekio [13] – šią neigiamą koreliaciją nustatėme ir mes. Yra žinoma, jog oksiduotų MTL gali patekti į cirkuliaciją plyšus ateromos skaidulinei kapsulei infarkto metu – taigi, iš plazmos oksiduotų MTL koncentracijos būtų galima spręsti apie aterosklerozinio pažeidimo būklę ir plokštelės pažeidžiamumą [14]. Tai patvirtina ir tyrimai, rodantys koreliaciją tarp ūminio vainikinių arterijų sindromo sunkumo ir plazmos oksiduotų MTL koncentracijos [15]. Taip pat neseniai patvirtinta cirkuliuojančio oksiduotų MTL kiekio ir stabilios KŠL sąsaja – tiriant 504 ligonius, kuriems buvo atliekama vainikinių arterijų angiografija dėl stabilios KŠL, buvo nustatytas glaudus ryšys tarp oksMTL/apoB-100 santykio ir vainikinių arterijų aterosklerozės [16–18].

Apibendrinant duomenis galima teigti, jog pirmos eilės giminių grupėje akivaizdžiai vyrauja aterosklerozės rizikos veiksniai – tai galima paaiškinti genetinė predispozicija (jų broliams ir (ar) seserims jau pasireiškusi KŠL) ir šiuos rizikos veiksnius mažinančia medikamentinio gydymo įtaka ligonių grupės rodikliams. Svarbu pabrėžti, jog giminių grupėje nustatyta statistiškai reikšmingai didesnė DTL cholesterolio koncentracija kraujo plazmoje, ApoA1/ApoB koeficientas – 3,5; tikėtina, kad šie antiaterogeniniai veiksniai atliko apsauginį vaidmenį ir KŠL šiems asmenims nepasireiškė. Analizuojant giminių grupės oksiduotų MTL ir cholesterolio apykaitos rodiklių sąsają, nustatyta statistiškai reikšminga koreliacija. Gautieji rodikliai parodo stiprią lipoproteinų apykaitos sąsają ir jų dalyvavimą aterogenezėje, kur ypač svarbūs oksidacijos procesai, kaip uždegimo ir aterogeninės dislipidemijos rezultatas. Vertinant tirtų biocheminių aterosklerozės žymenų praktinį pritaikomumą, galima teigti, jog tarpusavyje susijusius veiksnius – uždegimą bei metabolinius pokyčius atspindintis bendras komponentas galėtų būti oksiduotų MTL koncentracija. „LiVicordia“ duo-

menimis, didesnio Lietuvos vyrų sergamumo ir mirtingumo nuo KŠL galima priežastis – mažesnis antioksidacinės sistemos aktyvumas [11]. Todėl nustatyti oksiduotų MTL koncentraciją gali būti naudinga identifikuojant didelės rizikos asmenis, net jei kliniškai liga dar nepasireiškė, ir šiuo etapu ligai išvengti indikuojami antioksidatoriai. Taigi, besimptomiams asmenims, turintiems genetinę predispoziciją sirgti širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis bei nustatytus biocheminius aterosklerozės rizikos veiksnius, rodančius sutrikusį metabolizmą ir aiškų uždegimą, yra tikslingas individualizuotas gydymas slopinant galima aterosklerozinio proceso progresavimą.

## IŠVADOS

1. Įvertinus ligonių, sergančių koronarine širdies liga, ir jų pirmos eilės giminių uždegimo ir metabolizmo žymenų pokyčius paaiškėjo, kad pirmos eilės giminių grupėje aterogenezės aktyvumo žymenų (hipercholesterolemija, oksMTL, CRP) koncentracija buvo didesnė; tai galima paaiškinti genetinė aterosklerozės predispozicija giminių grupėje ir šiuos rizikos veiksnius mažinančia medikamentinio gydymo įtaka ligonių grupės rodikliams. Atlikus klinikinį ir instrumentinį kraujagyslių tyrimą, abiejose tiriamųjų grupėse rasta aterosklerozinių pokyčių.
2. Kompleksinis lipidų apykaitos, uždegimo ir oksidacijos aktyvumo rodiklių (ypač oksiduotų MTL) tyrimas rekomenduojamas aterosklerozės progresavimui vertinti besimptomiams asmenims, turintiems šeiminę anamnezę sirgti širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis, kad gydymą būtų galima individualizuoti.

## Padėka

Laboratoriniams tyrimams atlikti vykdant mokslinių tyrimų projektą „Lietuvos populiacijos genomine įvairovė ir koronarinės širdies ligos individualaus gydymo galimybės (LIGENKOR)“ lėšų skyrė Lietuvos mokslo taryba (sutarties Nr. LIG-21/2010). ◆

Gauta: 2011 12 27  
Priimta spaudai: 2011 12 28

## Summary

**OXIDIZED LOW-DENSITY LIPOPROTEINS – FACTOR OF ATHEROGENESIS AND MARKER OF ATHEROSCLEROSIS****Loreta Bagdonaitė, Zita Aušrelė Kučinskienė, Vilma Dženkevičiūtė**

**The aim** of this work was to investigate the biochemical markers of atherosclerosis associated with inflammatory/oxidative process and metabolic changes in the blood of coronary heart disease (CHD) patients and their first-degree relatives and to make the comparative analysis in order to evaluate prognostic significance of biochemical markers of atherosclerosis.

**Materials and methods.** According to the protocol biochemical markers and clinical instrumental evaluation of anatomical changes in the vessel wall, 30 patients (mean age – 47 years) with a history of diagnosis of acute coronary syn-

drome without the acute stage of the disease, and 30 (mean age – 52 years) their first-degree relatives were studied.

**Results.** The evaluation of changes of inflammation and metabolic markers showed the higher concentration of atherogenic biochemical markers (hypercholesterolemia, oxidized low-density lipoproteins, C reactive protein) in the first-degree relatives group (which can be explained by genetic predisposition of atherosclerosis). A statistically significant increase of oxidized low-density lipoprotein and cholesterol were estimated in the group of relatives. Results suggested a strong link be-

tween oxidized LDL and cholesterol metabolism and their involvement in atherogenesis. It showed a special importance of oxidation processes in atherogenic dyslipidemia and inflammation. After the clinical and instrumental examination of blood vessels in the above study groups atherosclerotic changes were detected.

**Conclusions.** Therefore, a complex of markers of lipid metabolism, inflammation, and oxidative activity (especially oxidized LDL) are recommended to assess the progression of atherosclerosis in asymptomatic individuals with CHD in order to investigate family history, and to individualize treatment.

**Keywords:** atherosclerosis, inflammation, coronary heart disease, oxidation.

**Acknowledgements**

This work was supported by the Research Council of Lithuania (LIG-21/2010).

**LITERATŪRA**

- Centers for disease control and prevention Public Health and Aging: Trends in Aging. United States and Worldwide MMWR 2003; 52: 101–4, 106 [Internet]. [cited 2011 Feb 7]; Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5206a2.htm>
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, for the MRFIT Research Group. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA 1986; 256: 2823–8.
- Law MR, Wald NJ, Wu T, Hackshaw A, Bailey A. Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUPA study. BMJ 1994; 308: 363–6.
- Ginsburg GS, Safran C, Pasternak RC. Frequency of low serum high-density lipoprotein cholesterol levels in hospitalized patients with 'desirable' total cholesterol levels. Am J Cardiol 1991; 68: 187–92.
- Superko RH. Beyond LDL cholesterol reduction. Circulation 1996; 94: 2351–4.
- Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis. J Clin Invest 1991; 73: 155–167.
- Reaven PD. Mechanism of atherosclerosis: Role of LDL oxidation. Free Radic Diagn Med 1994; 366: 113–28.
- Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25(1): 29–38.
- Libby P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization. Am J Cardiol 2000; 8B: 3J–8J.
- Kristenson M, Zieden B, Kucinskienė Z, Schäfer Elinder L, Bergdahl B, Elwing B, et al. Antioxidant state and mortality from coronary heart disease in Lithuanian and Swedish men: concomitant cross sectional study of men aged 50. BMJ 1997; 314: 629–33.
- Petraitis R, Kaminskas A, Abaravičius JA, Bagdonaitė L, Olsson A, Kučinskienė ZA. Ageing and prevalence changes of coronary heart disease risk factors among Vilnius men: the LiVicordia-V10 study. Acta Medica Lituanica 2008; 15(3): 150–5.
- Liu ML, Ylitalo K, Salonen R. Circulating oxidized low-density lipoprotein and its association with carotid intima-media thickness in asymptomatic members of familial combined hyperlipidemia families. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 1492–7.
- Mertens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. FASEB J 2001; 15(12): 2073–84.
- Rizzo M, Berneis K, Koulouris S, Pastromas S, Rini G, Sakellariou D, Manolis A. Should we measure routinely oxidised and atherogenic dense low-density lipoproteins in subjects with type 2 diabetes? 2010 Blackwell Publishing Ltd. Int J Clin Pract, 2010; 64(12): 1632–42.
- Ehara S, Ueda M, Naruko T. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. Circulation 2001; 103: 1955–60.
- Holvoet P, Mertens A, Verhamme P. Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 844–8.
- Suzuki T, Kohno H, Hasegawa A. Diagnostic implications of circulating oxidized low density lipoprotein levels as a biochemical risk marker of coronary artery disease. Clin Biochem 2002; 35: 347–53.
- Toshima S, Hasegawa A, Kurabayashi M. Circulating oxidized low density lipoprotein levels: a biochemical risk marker for coronary heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 2243–7.