

Omega-3 riebalų rūgščių neuroprotekcinis poveikis: literatūros apžvalga

Gražina Matulaitytė, Anastasija Marčenko

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Vilnius University Faculty of Medicine

El. paštas: anastasija.marcenko@mf.stud.vu.lt

Santrauka

Įvadas. Riebalai yra itin svarbios organinės medžiagos, kadangi jie įeina į beveik kiekvienos žmogaus organizmo ląstelės sudėtį ir yra svarbūs organizmo energijos apykaitos procesams. Gyvenimo trukmei ilgėjant, su amžiumi neurologinės ligos tampa vis dažnesnės. Mitybos pokyčiai galėtų būti svarbi priemonė siekiant sustabdyti neurologinių ligų progresavimą, pagerinti žmonių gyvenimo kokybę ir sumažinti išlaidas. Progresuojantis neuronų pažeidimas lemia kognityvinių funkcijų

bei elgesio sutrikimus, tai pat ir judėjimo problemas, pavyzdžiui, ataksiją ar paralyžį. Pagrindinės neurodegeneracinės ligos populiacijoje yra Alzheimerio liga, Parkinsono liga bei išsėtinė sklerozė. Asmenų, sergančių šiomis ligomis, gyvenimo kokybė labai pablogėja, jiems reikia nuolatinės priežiūros. Tad siekiant pagerinti šių ligų baigtis svarbu atsižvelgti ne vien į jų gydymą, bet ir prevenciją.

Išvados. Riebalų rūgštys yra svarbios nervinių ląstelių fiziologinėms funkcijoms palaikyti. Omega-3 riebalų rūgščių padidintos dozės gali būti veiksmingas neurodegeneracinių sutrikimų prevencijos ir gydymo būdas, tačiau reikia atlikti daugiau tai patvirtinančių tyrimų.

Reikšminiai žodžiai: omega-3 riebalų rūgštys, neuroprotekcinis poveikis, demencija, Alzheimerio liga, išsėtinė sklerozė, Parkinsono liga, smegenų trauma.

ĮVADAS

Riebalai yra itin svarbios organinės medžiagos, kadangi jie įeina į beveik kiekvienos žmogaus organizmo ląstelės sudėtį ir yra svarbūs organizmo energijos apykaitos procesams. XX a. pradžioje į riebalus buvo žvelgiama tik kaip į svarbų energijos šaltinį, tačiau trūko tyrimų, kurie parodytų jų reikšmę palaikant normalias organizmo funkcijas, o apie riebalų rūgštis (r. r.) išvis nebuvo diskutuojama. Viskas pasikeitė, kai 1929 m. George ir Mildred Burr paskelbė, kad riebalų rūgštys, gaunamos su maistu, yra būtinos fiziologinėms funkcijoms palaikyti. Jie šią išvadą pasiekė tirdami žiurkes, kurioms buvo skirta speciali riebalų stokos dieta: gyvūnėliai susirgo (pasireiškė uždegimai, opos, inkstų pažeidimai), o jų būklę pagerino paskirtos polinesočiosios rūgštys, tačiau ne sočiosios. Šio tyrimo rezultatai iš esmės pakeitė biochemijos mokslo paradigmą ir leido identifikuoti nepakeičiamąsias riebalų rūgštis [1].

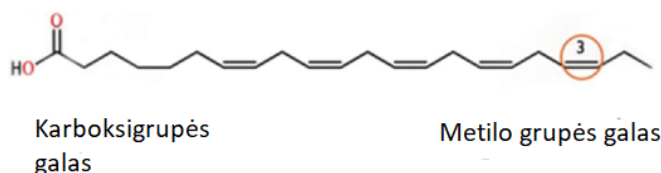
Gyvenimo trukmei ilgėjant, didėja sergamumas su amžiumi atsirandančiomis neurologinėmis ligomis [2], todėl vyresnio amžiaus pacientai vis dažniau kreipiasi į gydymo įstaigas. Pavyzdžiui, Pasaulio sveikatos organizacija prognozuoja, kad žmonių, sergančių demencija, skaičius iki 2050 metų padidės 3 kartus – nuo 50 mln. iki 152 mln., o iki 2030 metų lėšos, skiriamos kovai su šia liga, išaugs nuo 818 mln. JAV dolerių iki 2 mlrd. JAV dolerių, kas sudaro daugiau nei 1 % pasaulio BVP [3]. Mitybos pokyčiai galėtų

būti svarbi priemonė siekiant sustabdyti neurologinių ligų progresavimą, pagerinti žmonių gyvenimo kokybę ir sumažinti išlaidas. Per paskutinius 30 metų ryšys tarp riebalų suvartojimo ir lėtinių ligų paplitimo senstant populiacijai tapo plačiai aptariama tema mokslo pasaulyje. Remdamiesi anksčiau išspausdintais straipsniais, informacija apie lipidų apykaitą ir jų svarbą, apžvelgsime omega-3 įtaką nervinių ląstelių apsaugai.

LITERATŪROS APŽVALGA

1. Omega-3 struktūra ir metabolizmo ypatybės

Omega-3 (dar vadinama ω -3 ar n-3) – tai grupė heterogeniškų riebalų rūgščių, kurių struktūroje tarp trečio ir ketvirtą anglies atomo yra dvigubasis ryšys (π), skaičiuojant nuo metilo grupės, t. y. ω -1 anglies atomo (žr. pav.). Tai yra nesočiosios riebalų rūgštys, kurios dar gali būti mononesočiosios (turi vieną π ryšį) ir polinesočiosios (turi du ar daugiau π ryšių). Riebalų rūgštys gali būti skirstomos ir pagal anglies atomų skaičių, t. y. savo ilgį, į trumpagrandes (C1-6), vidutinio grandinės ilgio (C7-12), ilgagrandes (C13-18) ir labai ilgą grandinę (C > 20). Dažniausiai randamos riebalų rūgštys turi iki 28 anglies atomų, tačiau žinoma, kad smegenyse, tinklainėje ir spermatozoiduose jos gali būti ir ilgesnės [4].



Pav. Cheminė omega-3 struktūra
Fig. Chemical structure of Omega-3

Polinesočiųjų riebalų rūgščių egzistuoja daug rūšių, tačiau svarbiausios iš jų yra dvi – omega-3 ir omega-6. Nors jos yra būtinos homeostazei palaikyti, mūsų organizmas negali pats jų pasigaminti, tad šias riebalų rūgštis turime gauti su maistu – žinduolių organizmai negamina delta-12 ir delta-15 desaturazių, kurios verčia viengubuosius ryšius tarp anglies atomų į dvigubuosius. Išskiriamos dvi pagrindinės polinesočiosios riebalų rūgštys: linolo rūgštis (C18:2, ω -6) ir alfa linoleno rūgštis (C18:3, ω -3). Pagrindinis alfa linoleno rūgšties šaltinis mūsų mityboje yra įvairūs riešutai, pavyzdžiui, migdolai, anakardžiai ir lazdyno riešutai, taip pat rapsų, kukurūzų, alyvuogių aliejus, ispaninio šalavijo sėklos. Žinoma, kad žmogaus organizmas gali pasisavinti net iki 96 % su maistu gautų minėtų riebalų rūgščių. Kai su maistu gautos alfa linoleno rūgštys patenka į mūsų audinius, didžioji jų dalis yra oksiduojama – paverčiama į reikalingą energiją bei CO₂, o tik maža dalis – į eikozapentaeno (EPA) ir dokozaheksaeno (DHA) rūgštis, t. y. į kitas omega-3 rūgštis. Pastarasis procesas vyksta hepatocitų endoplazminiame tinkle, veikiant desaturazei ir elongazei-2, ir jo efektyvumas priklauso nuo lyties, amžiaus, omega-6 rūgščių koncentracijos: pavyzdžiui, moterų organizme sintetinama daugiau EPA ir DHA nei vyrų. Iš kepenų DHA ir EPA patenka į kraują, kur susijungusios su albuminais jos yra išnešiojamos po organizmą [5].

Svarbus rodiklis, leidžiantis įvertinti individų polinesočiųjų riebalų rūgščių racioną maiste, yra omega-3 indeksas, kuris rodo procentinį EPA ir DHA kiekį eritrocitų membranoje. Omega-3 indeksas gali varijuoti nuo 2 % iki 20 %, tačiau optimali reikšmė yra 8–11 %. Pastebėta koreliacija tarp suboptimalios EPA bei DHA koncentracijos ir padidėjusio mirtingumo, kardiovaskulinių ligų, depresijos ir sutrikusios kognityvinės funkcijos rizikos [4].

Remiantis naujausiais 2022 m. Nacionalinio sveikatos instituto (angl. NIH) duomenimis, omega-3 kiekis, reikalingas organizmui per parą, yra nustatytas tik kūdikiams, todėl kitoms amžiaus grupėms pateikiamos optimalaus alfa linoleno rūgšties kiekio rekomendacijos (žr. lentelę) [3].

Paleolito laikotarpio žmonių gaunamas kalorijų kiekis su riebalais buvo daug mažesnis (20–25 %), omega-3 ir omega-6 santykis siekė 1–2 : 1 dėl gausaus omega-3 suvartojimo valgant mėsą, riešutus, kiaušinius bei uogas. Per paskutinius 150 metų stipriai pasikeitė mitybos įpročiai dėl atsiradusio ir labai paplitusio greitojo bei jau paruošto maisto, kas lėmė padidėjusį riebalų suvartojimą (daugiau nei PSO rekomenduojami 30–35 %, omega-6 ir omega-3 santykis siekia 20 : 1 ir daugiau). Pastebimas padidėjęs sočiųjų riebalų rūgščių suvartojimas, ω -6 ir ω -3 santykio disbalansas mityboje ir dabar jis labai skiriasi nuo pradinio santykio 1 : 1 praeityje. Pagrindinės priežastys, kodėl sumažėjo omega-3 žmonių mityboje – sumažėjęs žuvies vartojimas ir nekokybiškas žuvų maistas fermose. Atlikta nemažai tyrimų, kurie

Lentelė. Rekomenduojamas suvartojamo alfa linoleno rūgšties kiekis
Table. Average daily recommended amounts for ALA

Amžius	Rekomenduojamas alfa linoleno* rūgšties kiekis per parą *Kūdikiams – omega-3 kiekis per parą
Kūdikystė*	0,5 g
1–3 m. vaikai	0,7 g
4–8 m. vaikai	0,9 g
9–13 m. berniukai	1,2 g
9–13 m. mergaitės	1,0 g
14–18 m. vaikinai	1,6 g
14–18 m. merginos	1,1 g
Vyrai	1,6 g
Moterys	1,1 g
Nėščios merginos ir moterys	1,4 g
Maitinančios merginos ir moterys	1,3 g

įrodo teigiamą ω -3 poveikį gydant įvairias ligas, pavyzdžiui, astmą, uždegimines žarnų ligas, širdies kraujagyslių sutrikimus. Šiandien dietologai sutinka, kad bendras omega-3 suvartojimas populiacijoje yra nepakankamas, todėl turi būti kuriamos švietimo programos ir rekomenduojama suvartoti daugiau produktų, turinčių ω -3 (ypač EPA ir DHA), ir net praturtinti dietą maisto papildais išlaikant suvartojamų riebalų rūgščių balansą [7].

2. Omega-3 ir smegenys: pernaša, reikšmė, bioprieinamumas

Smegenyse yra gausu riebalų – jie sudaro net 50 % šio organo sausojo svorio ir yra svarbi neuronų membranų dalis. Didžioji dalis riebalų, randamų centrinėje nervų sistemoje, yra fosfolipidai (50 %) ir glikolipidai (40 %), o likusius 10 % sudaro cholesterolis bei jo esteriai, triacilgliceroliai. Iš visų riebalų rūgščių, kurios randamos smegenyse, ilgosios polinesočiosios r. r., t. y. DHA ir arachidono rūgštis, sudaro 25–30 %. Žinoma, kad pirmus du gyvenimo dešimtmečius lipidų koncentracija smegenyse didėja, o mažėti pradeda nuo 50 metų. Senstant organizmui mažėja polinesočiųjų riebalų rūgščių koncentracija kaktinėje smegenų žievėje. Smegenyse didžioji dalis polinesočiųjų riebalų rūgščių yra fosfolipidų, kurie sudaro neuronų membranas, sudėtyje, tad nenuostabu, kad subalansuotas omega-3 kiekis organizme yra svarbus normaliai smegenų veiklai. Polinesočiosios r. r. užtikrina neuronų membranų pralaidumą, nervinio impulso perdavimą, genų transkripciją, taip pat jos yra įvairių mediatorių pirmtakai [8]. DHA ir EPA yra itin svarbios sklandžiam smegenų vystymuisi vaisiaus periodu. Šios riebalų rūgštys taip pat turi reikšmę ir optimaliam smegenų aprūpinimui krauju, kadangi iš EPA ir DHA yra sintetinės molekulės, kurios veikia smegenų arterioles bei arterijas: D. G. Amen ir kt. (2017) atliktame tyrime pastebėta, kad aukštesnis omega-3 indeksas koreliuoja su efektyvesne smegenų kraujotaka [9].

Kadangi organizme alfa linoleno rūgštys nėra sintetinės *de novo*, optimaliam centrinės nervų sistemos aprūpinimui

nepakeičiamosiomis riebalų rūgštimis itin svarbus yra kraujo ir smegenų barjero funkcinis ir struktūrinis stabilumas. Tikslus riebalų rūgščių pernašos per kraujo ir smegenų barjerą mechanizmas nėra aiškus – manoma, kad šis procesas vyksta tiek pasyvios difuzijos, tiek aktyvios pernašos būdais. Šis barjeras yra pralaidus tiek konjuguotai, tiek neesterifikuotai DHA formai. DHA iš kraujo į endoteliocitą patenka per ląstelės apikalinę membraną, o citoplazmoje FABP5 (riebalų rūgštis sujungiantis baltymas 5) prisijungia neesterifikuotą DHA formą ir perneša iki pamatinės ląstelės membranos. Šiame procese dalyvauja ir FATP1/SLC27A1 (riebalų rūgštis nešantis baltymas 1), kuris indukuoja ne vien DHA pernašą pro pamatinę ląstelės membraną, tačiau ir kitų nervų sistemą veikiančių molekulių – taurino ir biotino. Šio baltymo translokaciją stimuliuoja insulinas, taip skatindamas DHA pernašą per kraujo ir smegenų barjerą [10]. FATP1 net 2,5 karto padidina riebalų rūgščių pernašą ir yra atsakingas už 60 % visų DHA, perneštų į smegenis [11].

Pastaraisiais metais daugėja studijų, tiriančių MFSDH2A (angl. *major facilitator superfamily domain containing 2A*) transporterio svarbą DHA pernašai į smegenis. Žinoma, kad šis baltymas randamas kraujo ir smegenų bei kraujo ir tinklainės barjerų endoteliocituose ir jis yra svarbus palengvinant DHA pernašą, priklausomą nuo natrio jonų. Jei organizme stinga šio baltymo, gali pasireikšti mikrocefalija, sutrikti kraujo ir smegenų barjero vientisumas, dėl kurio atsiranda ir DHA trūkumas smegenyse [12].

3. Omega-3 papildų formos

Vienas iš veiksnių, nuo kurio priklauso omega-3 papildų rezorbcija, yra forma, kuria EPA ir DHA patenka į organizmą. Labiausiai paplitusios yra žuvų taukų, krilių aliejaus, menkių kepenų aliejaus ir dumblių kilmės papildų formos. Žuvų taukų papildai yra viena labiausiai vartojamų papildų formų, kuri yra gaminama iš riebių rūšių žuvies, pavyzdžiui, lašišos. Krilių aliejaus papildai yra gaminami iš smulkių vėžiagyvių, jų sudėtyje randama astaksantino – reto ir vertingo antioksidanto. Dumblių kilmės papildai yra ypač svarbūs vegetarų ir veganų mitybai, nes jie nevaržo gyvūninės kilmės produktų [13].

Pasaulyje plačiai nagrinėjamas skirtingų formų omega-3 papildų veiksmingumas. Pavyzdžiui, 2010 m. atliktame tyrime (atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas) buvo nustatyta, kad tokių pačių kraujo tyrimų rezultatų pakitimų – statistškai reikšmingo EPA ir DHA padidėjimo, triacilglicerolių sumažėjimo ir DTL-cholesterolio padidėjimo – galima pasiekti vartojant tiek krilių aliejų, tiek žuvų taukus, tačiau kraujo pokyčiai yra pastebimi greičiau vartojant krilių aliejaus papildus [14].

Lyginant dumblių kilmės omega-3 formą ir žuvų taukų pranašumo skirtumus, 2015 m. atliktame tyrime, kuriame dalyvavo veganai ir vegetarai, statistškai reikšmingų kraujo tyrimų rezultatų skirtumų nebuvo pastebėta – abu papildų tipai vienodai skatino EPA ir DHA, DTL-cholesterolio padidėjimą ir triacilglicerolių kiekio kraujyje sumažėjimą. Buvo padarytos išvados, kad žmonėms, ribojantiems gyvūninės kilmės produktų kiekį savo racione arba besilaikantiems specialios mitybos, galima rekomenduoti dumblių kilmės papildų formą, nes jų veiksmingumas nesiskiria nuo kitų papildų formų [15].

4. Neurodegeneracinės ligos ir omega-3 poveikis

Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, dėl ilgėjančios gyvenimo trukmės bei mažėjančio gimstamumo, 2050 m. gyvens 2 milijardai asmenų, vyresnių kaip 60 metų [16]. Senstant populiacijai daugėja vėžio, kardiovaskulinių bei neurodegeneracinių ligų atvejų, o tai yra opi visuomenės sveikatos problema. Progresuojantis neuronų pažeidimas lemia kognityvinių funkcijų bei elgesio sutrikimus, taip pat ir judėjimo problemas, pavyzdžiui, ataksiją ar paralyžį. Pagrindinės neurodegeneracinės ligos populiacijoje yra Alzheimerio liga, Parkinsono liga, išsėtinė sklerozė bei šoninė amiotrofinė sklerozė, nors kartais neuronų žūtį gali sukelti ir įvairios virusinės infekcijos ar traumos. Asmenų, sergančių šiomis ligomis, gyvenimo kokybė labai suprantėta, jie praranda produktyvumą ir jiems reikia nuolatinės priežiūros. Tad siekiant sušvelninti tiek socialines, tiek ekonomines šių ligų pasekmes, svarbu atsižvelgti ne vien į neurodegeneracinių ligų gydymą, bet ir prevenciją [17]. Pastaraisiais metais daugėja studijų, atkreipiančių dėmesį į su maistu gaunamų medžiagų įtaką nervų sistemai. Pastebėta, kad Viduržemio jūros dieta, kuri yra gausi omega-3 r. r., padeda išlaikyti neuronų vientisumą (padidina žievės storį, slopina hipokampo atrofiją ir amiloido kaupimąsi), taip išsaugomos normalios kognityvinės funkcijos [18].

4.1. Parkinsono liga

Parkinsono liga yra viena iš dažniausių neurodegeneracinių patologijų – pagal paplitimą ji yra antroje vietoje po Alzheimerio ligos [19]. Tai yra kompleksinė neuropsichiatinė būklė, kurią charakterizuoja dopaminerginių neuronų deficitas nigrostriatinėje sistemoje dėl pakitusios alfa sinukleino baltymo agregatų konformacijos neuronų citoplazmoje, t. y. Lewy kūnelių. Klasikiniai motoriniai Parkinsono ligos simptomai yra asimetrinis tremoras, rigidiškumas, bradikinezija ar akinezija ir posturalinis nestabilumas. Taip pat šiai ligai būdingi ir įvairūs nemotoriniai simptomai, kurie pasireiškia, kai alfa sinukleinas pradeda kauptis kitose organizmo vietose, pavyzdžiui, enterinėje nervų sistemoje. Nemotoriniai Parkinsono ligos simptomai (hiposmija, depresija, obstipacija ir pan.) gali pasireikšti ir esant prodrominei patologijos stadijai, net prieš 10 metų iki atsirandant judėjimo sutrikimams [20].

Parkinsono liga serga apie 0,3 % gyventojų ir manoma, kad iki 2030 m. ligos atvejų skaičius padidės nuo 8,7 mln. iki 9,3 mln. [21]. Dažniausiai ši liga diagnozuojama vyresniems kaip 60 metų asmenims ir rizika susirgti didėja su amžiumi, pastebimas šiek tiek didesnis atvejų skaičius tarp vyrų nei tarp moterų (1,5 : 1) [19]. Nors nustatyti tikslią ligos etiologiją dažniausiai yra sunku, žinoma, kad dalis atvejų yra susiję su genų mutacijomis, pavyzdžiui, *Park 1*, kuris koduoja alfa sinukleino baltymą. Taip pat dalį atvejų sukelia įvairūs toksinai (pvz. 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinas – MPTP) ar virusai, pažeidžiantys nigrostriatinę sistemą. Manoma, kad pagrindinis Parkinsono ligos patogenezės mechanizmas yra oksidacinis stresas juodojoje medžiagoje, dėl kurios susiformuoja įvairūs dopamino oksidacijos produktai, pavyzdžiui, heksanoilinis dopaminas, kuris yra

citotoksiškas SH-SY5Y neuronams, kurie ekspresuoja mono-amino transporterius [22].

Pastaruosius dešimtmečius atliekama vis daugiau tyrimų, kurie nagrinėja sąsają tarp polinesočiųjų riebalų rūgščių ir Parkinsono ligos atvejų. Nyderlanduose atlikta Rotterdamo perspektyvioji kohortinė studija, kurioje nagrinėti 5 289 pacientai, vyresni kaip 55 metų, parodė, kad dieta, pasižyminti didesne polinesočiųjų r. r. koncentracija, sumažina Parkinsono ligos riziką [23]. F. Kamel ir kt. atlikta atvejo ir kontrolės studija nagrinėjo asmenų, dirbusių ir nedirbusių su pesticidais, riziką susirgti Parkinsono liga, atsižvelgiant į jų mitybos įpročius. Nustatyta, kad didesnis omega-3 kiekis, gaunamas su maistu, yra atvirkščiai proporcingas Parkinsono ligos rizikai. Taip pat pastebėta, kad polinesočiosios r. r. sumažina Parkinsono ligos riziką turėjus ilgalaikį kontaktą su pesticidais (parakvatu ir rotenonu) [24]. Tačiau Y. Miyake ir kt. atliktos Japonijos populiacijos atvejo ir kontrolės studijos rezultatai neparodė, kad dieta, gausi polinesočiųjų r. r., gali sumažinti Parkinsono ligos riziką. Vis dėlto, šio tyrimo metu pastebėta teigiama koreliacija tarp cholesterolio ir arachidono rūgšties koncentracijos maiste bei Parkinsono ligos rizikos, kadangi šios medžiagos skatina oksidacinį stresą [25]. Mokslininkai vis daugiau dėmesio skiria smegenų-mikrobiotos sąsios tyrinėjimams. T. Sampson ir kt. atliktoje studijoje pastebėta, kad pelėms, turinčioms alfa sinukleinoopatiją, transplantavus Parkinsono liga sergančio asmens mikrobiotą jų simptomai pablogėjo lyginant su sveiko žmogaus mikrobiotos transplantacija [26]. Kitame tyrime nagrinėtas žuvų taukų poveikis pelėms, turinčioms dopaminerginį deficitą ir Parkinsono ligai būdingus motorinius simptomus. Judėjimo disfunkcija pagerėjo toms pelėms, kurių maiste buvo gausu DHA ir uridino [27].

4.2. Smegenų trauma

Trauminis smegenų sužeidimas yra viena iš dažniausių ilgalaikio neįgalumo bei mirties priežasčių visame pasaulyje – paplitimas siekia 150–170 atvejų 100 000 gyventojų. Net 52 % asmenų, išgyvenusių po sunkios galvos smegenų traumos, turi vidutinę ar sunkią negalią. Įvykus sužalojimui pakinta galvos smegenų audinių metabolizmas ir kraujotaka, sutrinka jonų pompų veikla – membranos potencialas mažėja, įvyksta ląstelės depoliarizacija, o dėl to yra išskiriamas glutamatas, padidėja kalcio bei natrio jonų srautas. Dėl kalcio jonų pertekliaus aktyvuojasi įvairūs fermentai, pavyzdžiui, lipazės, proteazės, lipidų peroksidazės, kurios skatina oksidacinį stresą, o kaspazės ir endonukleazės sukelia biomembranų ir DNR degradaciją centrinėje nervų sistemoje. Dėl to po smegenų traumos dažnai pasireiškia neuronų pažaidos požymiai – sutrikusios kognityvinės funkcijos ar judesių koordinacija. Kadangi omega-3 riebalų rūgštys yra būtinos neuronų membranų vientisumui, nervinio signalo perdavimui, antioksidaciniam poveikiui, jos gali būti naudingos siekiant pagerinti paciento potrauminę CNS būklę, o šis DHA ir EPA efektas pastaraisiais metais yra aktyviai tyrinėjamas [28]. Pavyzdžiui, 2019 m. O. Thau-Zuchman ir kt. pastebėjo, kad suleidus intraveninį DHA boliusą per 30 min. po eksperimentinės smegenų traumos pelėms, labai pagerėjo

neurologinės baigtys (neurologinis deficitas, mikroglijos ir astrocitų oksidacija, aksonų pažeidimas) [29]. Nors dar nėra atliktų trečios fazės klinikinių tyrimų, įrodančių omega-3 riebalų rūgščių naudą po sunkios smegenų traumos, galima teigti, kad dėl antioksidacinio ir uždegimą slopinančio poveikio jos gali būti skiriamos šiems pacientams kaip maisto papildas [30].

4.3. Smegenų vėžys

Pirminiai smegenų navikai – tai yra heterogeninė grupė tiek piktybinių, tiek nepiktybinių vėžinių ligų, kurios kyla iš smegenų parenchimos ir greta jos esančių struktūrų. Patys dažniausi pirminiai smegenų navikai yra meningioma (37,1 %), hipofizės navikas (16,4 %), glioblastoma (14,7 %) ir švანoma (8,5 %) [31]. PSO duomenimis, 2018 m. pasaulyje buvo užregistruota 18 078 957 nauji smegenų vėžio atvejai, iš kurių didžiąją dalį sudaro gerybiniai, bei 9 555 027 mirtys. Vis dėlto didžiąją dalį vėžinių procesų galvos smegenyse sudaro metastazės iš plaučių ar krūtų. Dažniausiai galvos smegenų vėžys pasireiškia padidėjusio intrakranijinio spaudimo požymiais – galvos skausmais, papilede, pykinimu ar vėmimu – bei sutrikusiomis kognityvinėmis ir motorinėmis funkcijomis, traukuliais, asmenybės pokyčiais. Kadangi smegenų navikų gydymas yra kompleksinis, priklauso nuo darinio lokalizacijos, o preparatai nuo vėžio dažniausiai negali pereiti smegenų ir kraujo barjero, aktyviai yra tiriamos naujos terapinės bei prevencinės priemonės. Pavyzdžiui, L. Wei ir kt. 2017 m. atliktoje metaanalizėje pastebėta, kad žmonės, kurių mityboje buvo gausu žuvies, turėjo mažesnę smegenų vėžio riziką. Tačiau kita studija parodė, kad gausus omega-6 riebalų rūgščių kiekis maisto racione yra susijęs su didesne šios ligos tikimybe. Vykstant kancerogenezei vystosi uždegiminė būklė ir dėl citokinų infiltracijos pažeidžiama smegenų parenchima, todėl uždegimą slopinantis omega-3 poveikis yra itin svarbus. Įrodyta, kad eikozanoidai, kurie sintetunami iš omega-3 riebalų rūgščių, pavyzdžiui, lipoksinas, mažina neurouždegimą dėl inhibicinio poveikio įvairiems fermentams (ekstraceliulinei reguliuojančiai kinazei, c-Jun N-galinei kinazei), o DHA darinys 17RS-HpDHA reguliuoja leukocitų bei glijos ląstelių citokinų sintezę [32]. Tačiau omega-6 polinesočiosios riebalų rūgštys skatina uždegimą smegenų parenchimoje. Pavyzdžiui, ištyrus pacientus, sergančius IV stadijos glioblastoma, pastebėta, kad jų smegenų parenchimą gausiai infiltruoja biologiškai aktyvios medžiagos (tromboksanas B2, prostaglandinas D2 ir prostaglandinas F2 alfa), kurios skatina imunitetą slopinančių citokinų (interleukino 6, interleukino 10, granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus) produkciją bei koreliuoja su agresyvesne ligos eiga [33]. Nemaža dalis studijų nagrinėja ir kitų omega-6 polinesočiųjų riebalų rūgščių darinių įtaką vėžinių ląstelių proliferacijai smegenyse. Prostaglandinas E2 skatina vėžinių ląstelių proliferaciją aktyvuodamas epidermio augimo faktoriaus receptorių ir beta kateninus [34], taip pat ir *EGR1* (ankstyvo augimo atsako baltymas 1) transkripcijos faktorių, kuris lemia kancerogeninių ląstelių atsparumą spinduliotei [35]. Taigi, naujausiose studijose pateikiami duomenys iliustruoja omega-6 ir

omega-3 riebalų rūgščių santykio svarbą palaikant balansą tarp kancerogenę veikiančių procesų. Remiantis šiomis studijomis kuriami nauji terapijos metodai, kurie stabdytų smegenų navikų progresavimą, pavyzdžiui, slopinant omega-6 polinesočiųjų riebalų rūgščių darinius.

4.4. Išsėtinė sklerozė

Išsėtinė sklerozė (IS) yra lėtinė uždegiminė demielinizuojanti autoimuninė liga, sukelianti progresuojantį neigiamumą. Tarptautinės išsėtinės sklerozės federacijos duomenimis, šia liga pasaulyje serga apie 2,8 mln. žmonių, kurių didžiąją dalį sudaro jauni reprodukcinio amžiaus asmenys [36]. Daugiausiai išsėtinės sklerozės atvejų yra registruojama Šiaurės Amerikoje, Europoje, Australijoje bei Argentinoje. Žinoma, kad šią ligą predisponuoja 6p21 chromosomoje esančio HLA-DR2 alelio ekspresija, atsakinga už ląstelių paviršiaus glikoproteinų kaip antigeno atpažinimą (rizika padidėja 3 kartus esant heterozigotiškumui ir 6 kartus homozigotiškumui) [37]. Išsėtinės sklerozės etiologija yra įvairi, kadangi rizika susirgti didėja esant genetinių bei aplinkos veiksnių sąveikai. Pavyzdžiui, su IS patogenezė yra siejamas vitamino D trūkumas, Epsteino–Barr viruso infekcija, rūkymas ir nutukimas [38]. Yra iškelta ir žarnyno–smegenų ašies hipotezė, kuri teigia, kad disbiozė dėl streso, nesubalansuotos mitybos, vaistų skatina autoimuninį uždegimą, lemiantį demielinizaciją, neurodegeneraciją bei oksidacinį stresą. Kliniškai išsėtinė sklerozė dažniausiai pasireiškia regos sutrikimu bei sensomotoriniais simptomais (galūnių silpnumas, koordinacijos sutrikimas), kognityviniu deficitu, nuovargiu, dubens organų disfunkcija. Liga palaipsniui progresuoja – jai būdingos trys klinikinės formos (recidyvuojanti remituojanti, pirminė bei antrinė progresuojanti). Kadangi išsėtinė sklerozė nėra išgydoma, siekiama sustabdyti jos progresavimą ligos eigą modifikuojančiais vaistais, pavyzdžiui, interferonais ar glatiramero acetatu, kurie yra efektyviausi esant recidyvuojančiai remituojančiai IS formai [39]. Ligos atkryčių prevencijai siūloma ir gyvenimo būdo korekcija, ypač mitybos įpročių. Nustatyta, kad dieta, papildyta omega-3 riebalų rūgštimis, sumažina recidyvų dažnį bei nuovargį 60 % atvejų, pagerina išplėstinės negalios įvertinimo skalės (EDSS) rezultatus, mažina C reaktyviojo baltymo koncentraciją organizme lyginant su placebo grupe. Taip pat organizme labai sumažėja oksidacinis stresas bei uždegimo žymenys (8-izo-prostaglandinas F2alfa ir interleukinas-6), padidėja katalazių aktyvumas [40]. G. Jelinek ir kt. 2013 m. kohortinėje studijoje nagrinėta išsėtinė sklerozė sergančių žmonių gyvenimo kokybės ir omega-3 papildų sąsaja. Nustatyta, kad pacientų, kurie bent tris kartus per savaitę valgė žuvį ar vartojo omega-3 riebalų rūgščių papildus, mobilumas buvo normalus ar tik mažai sutrikęs ($p < 0,001$), o jų gyvenimo kokybė buvo daug geresnė nei kontrolinės grupės. Įdomu tai, kad pagerėjusi gyvenimo kokybė tiesiogiai priklauso nuo omega-3 riebalų rūgščių dozės, kuri turėtų būti 1–20 ml/d. [41]. Pastebėta, kad kultivuotose mikroglijos ląstelėse omega-3 riebalų rūgštys tiek pat efektyviai kaip ir interferonas beta slopina svarbaus neurouždegimo mediatoriaus matricos metaloproteinazės-9 (MMP-9) ekspresiją,

kuri pažeidžia kraujo ir smegenų barjerą, skatina imuninių ląstelių migraciją į CNS. Omega-3 riebalų rūgštys MMP-9 koncentraciją sumažina net 58 % po 3 mėn. papildų vartojimo ($p < 0,01$) [42]. T. Gomez ir kt. atliktoje atsitiktinių imčių studijoje tirti išsėtinės sklerozės pacientai, kurie vienerius metus kiekvieną dieną vartojo 4 g žuvų taukų papildų (0,8 g EPA, 1,6 g DHA, saulėgrąžų aliejus, vanduo, glicerinas, želatina), ir jie palyginti su placebo grupe. Nustatyta, kad žuvų taukus vartojusių pacientų organizme labai sumažėjo arachidono rūgšties koncentracija. Kadangi ši rūgštis skatina išsėtinės sklerozės progresavimą dėl jos prouždegiminių metabolitų (leukotrienas B4, prostaglandinas E2, naviko nekrozės faktorius alfa, interleukinas 1 beta, interleukinas 6) aktyvumo, omega-3 riebalų rūgštys atlieka svarbų uždegimą slopinantį vaidmenį ligos patogenezėje. Iš EPA ir DHA kilę mediatoriai rezolvinai vykdo neuroprotekcinę funkciją smegenų parenchimoje blokuodami uždegimą skatinančių mediatorių sintezę bei apribodami polimorfonuklearinių leukocitų migraciją per kraujo ir smegenų barjerą. Iš DHA kilę protektinai ne tik riboja leukocitų infiltraciją, bet ir stabdo citokinų (naviko nekrozės faktorius alfa, interleukinas 1 beta) ekspresiją. Taigi, žuvų taukai, didindami EPA ir DHA koncentraciją, didina ir organizmo galimybę apsaugoti CNS nuo oksidacinio streso, uždegimo [43].

4.5. Alzheimerio liga

Alzheimerio liga – tai lėtinė progresuojanti galvos smegenų liga, kurios patogenetinį pagrindą sudaro neurodegeneracija. Morfologiškai liga labiausiai būna išreikšta priekinių bazalinių smegenų branduolių ir entorinalinės žievės dalyse. Tai yra dažniausia demencijos priežastis pasaulyje. Remiantis 2019 m. Pasaulio sveikatos organizacijos paskelbtais duomenimis, šia liga serga apie 60–70 % ligonių, kuriems yra diagnozuotas demencijos sindromas. Alzheimerio ligos sunkumo laipsnis siejamas su cholinerginiu nepakankamumu ir jo išraiška – smegenyse sumažėja nikotininių receptorių kiekis. Tai siejama su nenormaliu *Tau* baltymo kaupimusi, padidėjusiu γ sekretazės aktyvumu ir beta amiloido plokštelių nusėdimu smegenų struktūrose – tai lemia neuronų žūtį. Ligos eiga laipsniška, labiausiai pastebimi kognityviniai sutrikimai: atminties – naujos informacijos įsisavinimo, kalbos, agnozijos, vidutinio sunkumo stadijoms – suvokimo ir tikslinių judesių sutrikimai. Taip pat būdingi elgsenos sutrikimai, haliucinacijos, kliesdėsiai [44]. Per paskutinį dešimtmetį paaiškėjo, kad Alzheimerio ligos patogenezė yra susijusi su riebalų metabolismu. Pirmą kartą tai buvo pastebėjęs pats Alois Alzheimeris, pamatęs ne tik uždegiminio proceso pėdsaką, bet ir lipidų sankaupas glijos ląstelėse [45]. Kitas svarbus atradimas buvo padarytas 1993 metais, kai E. Corder ir kiti priėjo prie išvados, kad sporadinis ankstyvas Alzheimerio ligos pasireiškimas yra susijęs su ApoE4 [46].

ApoE yra pagrindinis smegenų lipoproteinas, kuris atlieka svarbų vaidmenį, susijusį su lipidų pernaša tarp ląstelių ir jų produktų apykaita. Žmogaus organizme ApoE dažniausiai aptinkamas trijų formų – apoE2, apoE3 ir apoE4. ApoE geno $\epsilon 3$ alelis, palyginus su dažniausiai aptinkamu $\epsilon 4$,

iki šiol yra laikomas vienu stipriausių veiksmų sporadinės Alzheimerio ligos patogenezėje [47]. Tai patvirtina nauji straipsniai, kuriuose nagrinėjama Alzheimerio ligos ir apoE4 sąsaja pasinaudojant genetiniais tyrimais su kamieninėmis ląstelėmis. Pakitimai yra susiję su 8 ir 11 chromosomomis, kuriose ekspresuojama informacija apie klasterinę ir PICALM (angl. *phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein*). Klasterinas yra heterodimerinis šaperonas, sulankstantis sekretuojamus baltymus, ir yra svarbus tirpaus beta amiloido apykaitai, o PICALM svarbus baltymų ir riebalų pernašai [48].

Kaip jau buvo minėta, DHA yra gaunama su maistu ir transportuojama per kraujo ir smegenų barjerą – tai reguliuoja apoE alelio formos. Yra pastebėta, kad apoE4 alelis yra susijęs su sumažėjusia DHA pernaša į smegenis, kas taip pat veikia riebalų homeostazę ir turi įtakos Alzheimerio ligos išsivystymui. Taip pat yra aprašoma, kad žmonės, turintys $\epsilon 2$ alelio formą, daug rečiau susergera sporadine Alzheimerio liga negu asmenys, turintys kitas alelio formas, todėl buvo padaryta išvada, kad $\epsilon 2$ alelis yra vienas iš apsauginių sporadinės Alzheimerio ligos formos atsiradimo veiksmų [49].

Kalbant apie Alzheimerio ligos patogenezės veiksmus, reikia prisiminti, kad vienas iš pagrindinių yra beta amiloido kaupimasis smegenų struktūrose. Bendras beta amiloido kiekis smegenyse priklauso ne tik nuo jo gamybos iš APP (amiloido pirmtako baltymo), bet ir nuo jo degradacijos greičio ir baltymo apdorojimo mechanizmų. Beta amiloidas iš smegenų struktūrų pašalinamas dviem keliais – fermentiniu ir nefermentiniu. Nefermentinis kelias apima intersticinį skysčių drenažą, glialinę fagocitozę ir pernašą per kraujagyslių sienelės į kraujotaką. Nustatyti keli A β skaidantys fermentai (ADE), dalyvaujantys A β pašalinimo procese, pavyzdžiui, neprilizinas, glutamato karboksipeptidazė II, insuliną skaidantis fermentas ir kt. Vienas iš svarbiausių fermentų, kuris yra išskiriamas į glijos ekstraceliulinę erdvę ir skatina beta amiloido šalinimą iš smegenų, yra insuliną skaidantis fermentas (IDE). 2016 m. Marcus Grimm ir kt., aprašę teigiamą EPA ir DHA poveikį IDE aktyvumui ir jo ekspresijai genuose, patvirtino, kad EPA ir DHA pagreitina beta amiloido apykaitą [50]. Kaip žinoma, DHA yra svarbi ląstelių membranų fosfolipidų dalis. Alzheimerio ligos patogenezėje ypač svarbi DHA funkcija yra membranų pralaidumo ir barjero palaikymas. 2011 m. tų pačių tyrėjų paskelbtame tyrime nagrinėjama, kaip DHA veikia pagrindines amiloidogeninės sintezės grandis. Atlikti eksperimentai rodo, kad DHA sumažina A β produkciją ne vienu vyraujančiu mechanizmu, o reguliuodama skirtingas ląstelių membranų funkcijas vienu metu. Buvo padaryta išvada, kad pagrindinis amiloidogeninio kelio reguliavimas, susijęs su omega-3 r. r., veikia tokiu būdu: DHA neigiamai veikia β ir γ sekretazės aktyvumą, tačiau BACE1 ir PS1 baltymų, kurie yra atsakingi už sekretazių produkciją, aktyvumas nepakinta [51].

Kitame 2016 m. atliktame tyrime buvo nagrinėjamas hipokampo mikroglijos atsakas į beta amiloido sankaupą. Pelėms, padalintos į dvi grupes, buvo papildomai primaitinamos dygminių, o kitos – žuvų aliejumi. Pelėms, papildomai gaunančioms dygminių aliejaus, buvo integruotas transgenas,

verčiantis omega-6 r. r. į omega-3. Po 12 savaičių joms buvo atlikta A β 1-40 infuzija. Pelėms, kurios gaudavo dygminių aliejaus, buvo nustatyta sumažėjusi hipokampo glijos aktyvacija; kitai pelių grupei buvo rasta mažiau degeneravusių neuronų, tačiau glijos aktyvumo pokyčių nepastebėta [52].

IŠVADOS

Omega-3 riebalų rūgščių neuroprotektinis poveikis – aktuali ir daug aspektų apimanti tema, kuri plačiai nagrinėjama šiuolaikiniame mokslo pasaulyje. Riebalų rūgštys yra svarbios nervinių ląstelių formavimuisi, augimui, brendimui ir metabolizmui. Atliekama vis daugiau tyrimų, kurie analizuodami riebalų rūgščių poveikį skirtingoms metabolinėms grandims nagrinėja sąsają tarp omega-3 riebalų rūgščių apsauginio poveikio nervinėms ląstelėms ir šių ląstelių lėtinio pažeidimo. Specifinių omega-3 riebalų rūgščių padidintos suvartojamos dozės gali būti veiksmingas neurodegeneracinių sutrikimų (Parkinsono ir Alzheimerio liga, smegenų vėžys ir trauma, išsėtinė sklerozė) prevencijos ir gydymo būdas, tačiau reikia atlikti daugiau tai patvirtinančių tyrimų.

Gauta: 2023 06 14

Priimta spaudai: 2023 11 17

Summary

OMEGA-3 NEUROPROTECTIVE EFFECT: LITERATURE REVIEW

Grażina Matulaitytė, Anastasija Marčenko

Background. Fats are extremely important organic substances as they are a part in the composition of almost every cell in the human body. What is more, fats are important for the body's energy metabolism processes. As life expectancy increases, age-related neurological diseases are becoming more common. Progressive neuronal damage leads to cognitive and behavioral impairments, as well as movement problems such as ataxia or paralysis. The main neurodegenerative diseases in the population are Alzheimer's disease, Parkinson's disease and multiple sclerosis. Individuals with these diseases experience a significant reduction in quality of life and require constant care. Therefore, in order to improve the outcome of these diseases, it is important to take into account not only their treatment, but also prevention.

Conclusions. Fatty acids are important for maintaining the physiological functions of nerve cells. Increased intake of omega-3 fatty acids may be an effective way to prevent and treat neurodegenerative disorders.

Keywords: omega-3 fatty acids, neuroprotective effect, dementia, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, Parkinson's disease, brain injury.

LITERATŪRA

1. Spector AA, Kim HY. Discovery of essential fatty acids. *J Lipid Res* 2015; 56(1): 11.
2. World Health Organization. Internetinė prieiga: <https://www.who.int/news/item/07-12-2017-dementia-number-of-people-affected-to-triple-in-next-30-years> [žiūrėta 2017-12-07].
3. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Internetinė prieiga: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-Consumer/> [žiūrėta 2022-07-18].
4. Cholewski M, Tomczykowa M, Tomczyk M. A Comprehensive Review of Chemistry, Sources and Bioavailability of Omega-3 Fatty Acids. *Nutrients* 2018; 10(11): 1662.
5. Yuan Q, Xie F, Huang W, Hu M, Yan Q, Chen Z, et al. The review of alpha-linolenic acid: Sources, metabolism, and pharmacology. *Phytother Res* 2021; 36(1): 164–88.
6. Von Schacky C. Verwirrung um die Wirkung von Omega-3-Fettsäuren. *Der Internist* 2019; 60(12): 131927.
7. Gómez Candela C, Bermejo López LM, Loria Kohen V. Importance of a balanced omega 6/omega 3 ratio for the maintenance of health: nutritional recommendations. *Nutr Hosp* 2011; 26(2): 323–9.
8. Kao YC, Ho PC, Tu YK, Jou IM, Tsai KJ. Lipids and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci* 2020; 21(4): 1505.
9. Von Schacky C. Importance of EPA and DHA Blood Levels in Brain Structure and Function. *Nutrients* 2021; 13(4): 1074.
10. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Internetinė prieiga: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-Consumer/> [žiūrėta 2022-07-18].
11. Murphy EJ. Blood-brain barrier and brain fatty acid uptake: Role of arachidonic acid and PGE2. *J Neurochem* 2015; 135(5): 845–8.
12. Ben-Zvi A, Lacoste B, Kur E, Andreone BJ, Mayshar Y, Yan H, et al. Mfsd2a is critical for the formation and function of the blood-brain barrier. *Nature* 2014; 509(7501): 507–11.
13. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Internetinė prieiga: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-HealthProfessional/> [žiūrėta 2023-02-15].
14. Ulven SM, Kirkhus B, Lamglait A, Basu S, Elind E, Haider T et al. Metabolic effects of krill oil are essentially similar to those of fish oil but at lower dose of EPA and DHA, in healthy volunteers. *Lipids* 2011; 46(1): 37–46. doi: 10.1007/s11745-010-3490-4. Epub 2010 Nov 2.
15. Doughman SD, Krupanidhi S, Sanjeevi CB. Omega-3 fatty acids for nutrition and medicine: considering microalgae oil as a vegetarian source of EPA and DHA. *Curr Diabetes Rev* 2007; 3(3): 198–203.
16. World Health Organization. Internetinė prieiga: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> [žiūrėta 2022-10-01].
17. Milošević M, Arsić A, Cvetković Z, Vučić V. Memorable Food: Fighting Age-Related Neurodegeneration by Precision Nutrition. *Front Nutr* 2021; 8: 688086.
18. McGrattan AM, McGuinness B, McKinley MC, Kee F, Passmore P, Woodside JV, et al. Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. *Curr Nutr Rep* 2019; 8(2): 53–5.
19. Deeb W, Nozile-Firth K, Okun MS. Parkinson's disease: Diagnosis and appreciation of comorbidities. *Handb Clin Neurol* 2019; 167: 257–77.
20. Balestrino R, Schapira A. Parkinson disease. *Eur J Neurol* 2020; 27(1): 27–42.
21. Raza C, Anjum R, Shakeel NUA. Parkinson's disease: Mechanisms, translational models and management strategies. *Life Sci* 2019; 226: 77–90.
22. Healy-Stoffel M, Levant B. N-3 (Omega-3) Fatty Acids: Effects on Brain Dopamine Systems and Potential Role in the Etiology and Treatment of Neuropsychiatric Disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2018; 17(3): 216–32.
23. de Lau LM, Bornebroek M, Witterman JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Dietary fatty acids and the risk of Parkinson disease: the Rotterdam study. *Neurology* 2005; 64: 2040–5.
24. Kamel F, Goldman SM, Umbach DM, Chen H, Richardson G, Barber MR, et al. Dietary fat intake, pesticide use, and Parkinson. *Park Relat Disord* 2014; 20(1): 82–7.
25. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Fukushima W, Kiyohara C, Tsuboi Y, et al. Dietary fat intake and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *J Neurol Sci* 2010; 288: 117–22.
26. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell* 2016; 167(6): 1469–80.e12.
27. Perez-Pardo P, Dodiya HB, Broersen LM, Douna H, Van Wijk N, Lopes da Silva S, et al. Gut-brain and brain-gut axis in Parkinson. *Nutr Neurosci* 2017; 21(6): 391–2.
28. Kumar PR, Essa MM, Al-Adawi S, Dradekh G, Memmon MA, Akbar M, et al. Omega-3 Fatty Acids Could Alleviate the Risks of Traumatic Brain Injury – A Mini Review. *J Tradit Complement Med* 2014; 4(2): 89–2.
29. Thau-Zuchman O, Ingram R, Harvey GG, Cooke T, Palmas F, Pallier PN, et al. A Single Injection of Docosahexaenoic Acid Induces a Pro-Resolving Lipid Mediator Profile in the Injured Tissue and a Long-Lasting Reduction in Neurological Deficit after Traumatic Brain Injury in Mice. *J Neurotrauma* 2020; 37(1): 66–9.
30. Bailes JE, Abusuwwa R, Arshad M, Chowdhry SA, Schleicher D, Hempeck N, et al. Omega-3 fatty acid supplementation in severe brain trauma: case for a large multicenter trial. *J Neurosurg* 2020; 133(2): 598–602.
31. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System

- Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro-Oncol* 2018; 508–22.
32. Montecillo-Aguado M, Tirado-Rodriguez B, Tong Z, Vega OM, Morales-Martínez M, Abkenari S, et al. Importance of the Role of ω -3 and ω -6 Polyunsaturated Fatty Acids in the Progression of Brain Cancer. *Brain Sci* 2020; 10(6): 381.
 33. Ferreira MT, Gomes RN, Panagopoulos AT, De Almeida FG, Veiga JCE, Colquhoun A. Opposing roles of PGD2 in GBM. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2018; 134: 66–76.
 34. Brocard E, Oizel K, Lalier L, Pecqueur C, Paris F, Vallette FM, Oliver L. Radiation-induced PGE2 sustains human glioma cell growth and survival through EGF signaling. *Oncotarget* 2015; 6(9): 6840–9.
 35. Cook PJ, Thomas R, Kingsley PJ, Shimizu F, Montrose DC, Marnett LJ, et al. Cox-2-derived PGE2 induces Id1-dependent radiation resistance and self-renewal in experimental glioblastoma. *Neuro-Oncol* 2016; 18(10): 1379–8.
 36. The Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS, 3rd Edition (September 2020).
 37. Rito Y, Torre-Villalvazo I, Flores J, Rivas V, Corona T. Epigenetics in Multiple Sclerosis: Molecular Mechanisms and Dietary Intervention. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2018; 18(1).
 38. Vandebergh M, Degryse N, Dubois B, Goris A. Environmental risk factors in multiple sclerosis: bridging Mendelian randomization and observational studies. *J Neurol* 2022; 269(8): 4565–74.
 39. Hauser SL, Cree BA. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med* 2020; 133(12): 1380–90.e2.
 40. Bagur MJ, Murcia MA, Jiménez-Monreal AM, Tur JA, Bibiloni MM, Alonso GL, et al. Influence of Diet in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Adv Nutr* 2017; 8(3): 463–72.
 41. Jelinek GA, Hadgkiss EJ, Weiland TJ, Pereira NG, Marck CH, Van der Meer DM. Association of fish consumption and omega 3 supplementation with quality of life, disability and disease activity in an international cohort of people with multiple sclerosis. *Int J Neurosci* 2013; 123(11): 792–801.
 42. Riccio P, Rossano R. Nutrition Facts in Multiple Sclerosis. *ASN Neuro* 2015; 7(1): 175909141456818.
 43. Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, Torres-Sánchez ED, Sorto-Gómez TE, Mireles-Ramírez M, León-Gil A, et al. Multiple Sclerosis and Its Relationship with Oxidative Stress, Glutathione Redox System, ATPase System, and Membrane Fluidity. *Trending Topics in Multiple Sclerosis*. 2016.
 44. Mayo Clinic Press. Internetinė prieiga: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/alzheimers-disease/symptoms-causes/syc-20350447> [žiūrėta 2023-08-30].
 45. Foley P. Lipids in Alzheimer's disease: a century-old story. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 750–3.
 46. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261: 921–3.
 47. Reiman EM, Arboleda-Velasquez JF, Quiroz YT, Huentelman MJ, Beach TG, Caselli R et al. Exceptionally low likelihood of Alzheimer's dementia in APOE2 homozygotes from a 5,000-person neuropathological study. *Nat Commun* 2020; 11: 667.
 48. Lin YT, Seo J, Gao F, Feldman HM, Wen HL, Penney J, et al. APOE4 Causes Widespread Molecular and Cellular Alterations Associated with Alzheimer's Disease Phenotypes in Human iPSC-Derived Brain Cell Types. *Neuron* 2018; 98(6): 1141–54.e7. doi: 10.1016/j.neuron.2018.05.008. Epub 2018 May 31. Erratum in: *Neuron* 2018; 98 (6): 1294.
 49. Yoon SS, Jo SA. Mechanisms of Amyloid- β Peptide Clearance: Potential Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease. *Biomol Ther (Seoul)* 2012; 20(3): 245–55.
 50. Grimm MO, Mett J, Stahlmann CP, Hauptenthal VJ, Blümel T, Stötzl H, et al. Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid increase the degradation of amyloid- β by affecting insulin-degrading enzyme. *Biochem Cell Biol* 2016; 94(6): 534–42.
 51. Grimm MO, Kuchenbecker J, Grösgen S, Burg VK, Hundsdoerfer B, Rothhaar TL, et al. Docosahexaenoic acid reduces amyloid beta production via multiple pleiotropic mechanisms. *J Biol Chem* 2011; 286(16): 14028–39.
 52. Hopperton KE, Trépanier MO, Giuliano V, Bazinet RP. Brain omega-3 polyunsaturated fatty acids modulate microglia cell number and morphology in response to intracerebroventricular amyloid- β 1-40 in mice. *J Neuroinflammation* 2016; 13(1): 257.