

Laboratorinė medicina.
2022, t. 24, Nr. 2(92), p. 69–74.

Sveikų ir miokardo infarkta patyrusių asmenų trombocitų membranos riebalų rūgščių sudėties ryšys su biocheminiais medžiagų apykaitos rodikliais

Inga Laurinaitytė¹
Inga Bikulčienė¹
Vytautas Žekas^{1,2}
Živilė Žymantienė³
Aldona Baublytė⁴
Dovilė Karčiauskaitė^{1,2}
Arvydas Kaminskas¹

Santrauka

Darbo tikslas. Mokslinių tyrimų, kuriuose būtų ieškoma trombocitų membranos fosfolipidų riebalų rūgščių (RR) sudėties ir biocheminių medžiagų apykaitos rodiklių sąsajų, nepakanka. Todėl šio darbo tikslas – įvertinti biocheminių kraujo rodiklių svarbą trombocitų membranos RR sudėties pokyčiams sveikiems ir miokardo infarkta (MI) patyrusiems asmenims.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Tyrime dalyvavo 78 sveiki vyrai ir 19 miokardo infarkta patyrusių vyrų. Tiriamųjų trombocitų membranos fosfolipidų RR identifikuotos taikant plonasluoksnės chromatografijos bei dujų chromatografijos / masių spektrometrijos metodus. Biocheminių rodiklių koncentracijos kraujo serume gautos taikant rutininius klinikinės chemijos analizės metodus.

Tyrimo rezultatai. Sveikų asmenų kraujo serume rastos didesnės bendrojo cholesterolio, didelio tankio lipoproteinų cholesterolio ir mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos ($p = 0,0003$; $p = 0,002$; $p = 0,005$) nei asmenų, patyrusių miokardo infarkta. Asmenų, patyrusių MI, mėginiuose nustatyti didesni C reaktyviojo baltymo, gliukozės, triacilglicerolių kiekiai ($p = 0,001$; $p = 0,00009$; $p = 0,04$). RR 18:1 -7 ($p = 0,033$), RR 20:4 -6 ($p = 0,011$), RR 20:5 -3 ($p = 0,0007$), RR 22:6 -3 ($p = 0,021$) kiekiai trombocitų membranoje taip pat rasti didesni asmenims, patyrusiems MI. Tyrime pastebėta tendencija: daugėjant RR 20:1 -9 trombocitų membranoje, reaktyviojo baltymo ir triacilglicerolių koncentracijos kraujo serume mažėja.

Išvados. MI patyrusių asmenų padidėję biocheminiai medžiagų apykaitos rodikliai (t. y. C reaktyviojo baltymo, triacilglicerolių, gliukozės) kraujo serume bei padidėjęs polinesočiųjų RR kiekis trombocitų membranos fosfolipiduose galėjo daryti įtaką aterosklerozės išsivystymui bei tolesniam progresavimui tiriamųjų organizme.

Reikšminiai žodžiai: biocheminiai rodikliai, riebalų rūgštys, miokardo infarktas.

IVADAS

Miokardo infarktas (MI) vis dar išlieka pagrindine sergamumo ir mirtingumo

priežastimi visame pasaulyje [1]. 2020 m. Lietuvoje asmenų, priklausančių 65 metų ir vyresnių grupei, mirtys nuo ūminio MI sudarė 76 % visų mirčių

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra

Institute of Biomedical Sciences, Department of Physiology, Biochemistry, Microbiology and Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University
El. paštas: inga.bikulciene@mf.vu.lt

²Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Laboratorinės medicinos centras

Center of Laboratory Medicine, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos

³Vilniaus rajono centrinės poliklinikos Konsultacijų ir diagnostikos centras
Consultation and Diagnostic Center, Vilnius District Central Polyclinic

⁴Vilniaus rajono centrinės poliklinikos Klinikinės diagnostikos laboratorija
Clinical Diagnostic Laboratory, Vilnius District Central Polyclinic

[2]. Nors dėl tobulėjančių gydymo technologijų išgyvenamumas po ūminio MI didėja, tačiau populiacija sensta, tam pa vis jautresnė po persirgto MI pasireiškiančiam širdies nepakankamumui (ŠN), vėžiui ir demencijai [1].

Yra žinoma, kad susidarant aterosklerozinei plokštei dalyvauja lipidai, kurie nusėda ant arterijų sienelių, ima proliferuoti lygiųjų raumenų ląstelės ir jungiamasis audinys [3]. Kartu prisideda ir padidėjusi trombocitų aktyvacija [3]. Visa tai gali sukelti vainikinių arterijų okliuziją ir sutrikdyti kraujo cirkuliaciją širdies raumenyje [4]. Badaujančios ląstelės pradeda žūti vos po 20 minučių nuo kraujagyslės užsikimšimo, tad greita diagnostika ir gydymas yra būtini siekiant išvengti negrįžtamų miokardo ląstelių pokyčių [5].

Iš trombocituose randamų lipidų 65 % sudaro fosfolipidai. Todėl fosfolipidinės membranos sudėtis yra glaudžiai susijusi su trombocitų funkcijomis bei jų aktyvumu [6]. Riebalų rūgštys (RR), įeinančios į ląstelės membranos fosfolipidų sudėtį, atlieka struktūrinę funkciją, taip pat geba kauptis ląstelėje bei dalyvauti perduodant ląstelių signalą [7–9]. Vienos iš labiausiai tyrinėjamų RR yra polinesočiosios RR (PNRR) [10]. Šios RR gali turėti įtakos širdies ir kraujagyslių sistemoms veiklai bei galiams jos sutrikimams ateityje, kadangi PNRR pagerina lipidų apykaitą ir endotelio funkciją, veikdamos eikozanoidų metabolizmą organizme [11].

Yra žinoma, kad padidėjusios biocheminių medžiagų apykaitos rodiklių: gliukozės (Glu), C reaktyviojo baltymo (CRB), mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-Ch) ir triacilglicerolių (TAG) koncentracijos yra priskiriamos prie MI rizikos veiksnių [12, 13], o didelio tankio lipoproteinų cholesterolis (DTL-Ch) mažina riziką susirgti širdies ir kraujagyslių ligomis [14]. Dėl šių priežasčių straipsnyje nagrinėtas sveikų ir MI patyrusių pacientų tam tikrų biocheminių medžiagų apykaitos rodiklių ir trombocitų membranos RR sudėties ryšys.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Tyrimo imtis

Tiriamųjų imtis – dvi grupės, sudarytos tik iš vyriškosios lyties asmenų: Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų ir Vilniaus rajono centrinės poliklinikos 19 pacientų, patyrusių MI, bei sveiki, ūminėmis ir lėtinėmis ligomis nesergantys 78 savanoriai.

Asmenys, priklausantys 40–60 metų amžiaus grupei (amžiaus vidurkis $52,2 \pm 11,3$ m.), MI patyrė vieną kartą ir jų koronarinė angiografija patvirtino

daugiau kaip 50 % koronarinę okliuziją bent dviejose arterijose. Visiems asmenims, patyrusiems MI, buvo atlikta vainikinių arterijų kateterizacija ir jų angioplastika. Tuo metu, kai buvo imami kraujo mėginiai, pacientai buvo gydomi antihipertenziniais vaistais ir vartojo aspiriną bei statinus. Be to, pacientai gydyti nuo ligos mažiausiai 3 mėnesius iki įtraukimo į šį tyrimą. Visi asmenys, patyrę MI, sirgo pirmine arterine hipertenzija. Aštuoniems asmenims buvo diagnozuotas cukrinis diabetas (CD). Imant kraują 5 asmenų, patyrusių MI, būklei įtakos turėjo ir įvairios sisteminės uždegiminės ligos (pvz. podagra, psoriazė ar autoimuninės ligos). Sveikų asmenų grupė (amžiaus vidurkis $36,5 \pm 10,8$ m.) neturėjo jokių širdies ar lėtinių ligų, insultų, venų tromboembolijų ir nebuvo gydoma nuo širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL).

Visi moksliniame tyrime dalyvavę asmenys pasirašė informuoto asmens sutikimo formą. Tyrimas atliktas Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedros laboratorijoje, gavus Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimus Nr. 15820-15807-319 ir 219/2-1093-592.

Trombocitų išskyrimas

Kiekvieno tiriamojo veninis kraujas surinktas į mėgintuvėlius su natrio heparinu. Ėminiai centrifuguoti 3000 g 10 minučių. Po to $\frac{3}{4}$ plazmos pašalinta taip, kad nebūtų pažeistos ląstelės ir „pūkinis“ sluoksnis (angl. *buffy coat*). Likęs ketvirtadalis plazmos, kurioje yra didžiausias trombocitų kiekis, atskirtas ir sumaišytas su šaldymo terpe (*Biological Industries*, Izraelis) santykiu 2:1 ir užšaldytas -80°C temperatūroje.

Riebalų rūgščių išskyrimas ir nustatymas

Lipidų ekstrahavimas buvo atliktas Folcho metodu [15]. Išdžiovintas ekstraktas buvo resuspenduojamas tolesnei plonasluoksnės chromatografijos (Sil G-25 UV 254) analizei. Trombocitų membranos fosfolipidų RR metilo esteriai buvo analizuojami dujų chromatografijos / masių spektrometrijos metodu (GCMS-QP2010 Ultra-Shimadzu). Duomenų analizė buvo atlikta naudojant LabSolutions programinę įrangą („Shimadzu“).

Apskaičiuota bendroji sočiųjų RR (SRR) (RR 14:0, RR 16:0, RR 18:0), mononesočiųjų RR (MNRR) (RR 16:1 -7, RR 18:1 -9, RR 18:1 -7, RR 20:1 -9), polinesočiųjų RR (PNRR) (RR 18:2 -6, RR 18:3 -3, RR 20:4 -6, RR 20:5 -3,

RR 22:5 -3, RR 22:6 -3) suma, PNRR omega (ω)-3 ir PNRR -6 suma procentais bei santykiai: -3 / -6, PNRR/SRR, RR 18:2 -6 / RR 20:4 -6, RR 18:3 -3 / RR 20:5 -3 ir RR 20:4 -6 / RR 20:5 -3.

Klinikinės chemijos analizė

Tiriamųjų CRB, Glu, bendrasis cholesterolis (BCh), TAG, MTL-Ch ir DTL-Ch koncentracijos kraujo serume nustatytos taikant rutininius klinikinės chemijos analizės metodus (*Architect ci8200*, *Abbott*, Čikaga, Ilinojus).

Statistinė analizė

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant „Microsoft Excel 2021“ ir „IBM SPSS 28.0.1“ programų paketus. Duomenys pateikiami realiaisiais skaičiais (procentais), mediana (med.), mažiausia (min.) ir didžiausia (max.) vertėmis bei tarpkvartiliniu plotu (TP). Siekiant išsiaiškinti, ar duomenys pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, taikytas Shapiro ir Wilko testas. Testas parodė, kad beveik visos skalės netenkina normalumo prielaidos ($p < 0,05$), todėl tolesnei duomenų analizei taikyti neparametriniai metodai. Dviem nepriklausomoms grupėms palyginti naudotas Mann ir Whitney U testas, koreliacijai tarp kintamųjų įvertinti – Spearmano koreliacijos koeficientas (r_s). Skirtumai vertinti kaip statistiškai reikšmingi, kai $p < 0,05$.

TYRIMO REZULTATAI

Gauti atlikto tyrimo rezultatai parodė, jog MI patyrusių asmenų BCh, DTL-Ch ir MTL-Ch koncentracijos kraujo serume statistiškai reikšmingai mažesnės nei sveikų asmenų ($p = 0,0003$; $p = 0,002$; $p = 0,005$). Tačiau CRB, Glu bei TAG koncentracijos statistiškai reikšmingai didesnės, palyginti su sveikųjų grupe ($p = 0,001$; $p = 0,00009$; $p = 0,04$) (1 lentelė).

Trombocitų membranos fosfolipidų RR sudėties analizės rezultatai rodo, kad asmenys, patyrę MI, turėjo statistiškai reikšmingai daugiau RR18:1 -7, RR 20:4 -6, RR 20:5 -3 bei RR 22:6 -3 nei sveiki asmenys ($p = 0,033$, $p = 0,011$, $p = 0,0007$, $p = 0,021$), tačiau mažiau RR 20:1 -9 trombocitų membranos fosfolipiduose ($p = 0,001$). Be to, RR 18:2 -6 / RR 20:4 -6 (1 pav.) ir RR 18:3 -3 / RR 20:5 -3 (2 pav.) santykiai taip pat nustatyti du kartus mažesni minėtoje tiriamųjų grupėje ($p = 0,014$; $p = 0,007$) (2 lentelė).

Spearmano koreliacijai apskaičiuoti buvo pasirinkti tie biocheminiai kraujo rodikliai ir RR, kurie statistiškai

1 lentelė. Tam tikrų biocheminių kraujo rodiklių koncentracijų palyginimas tarp sveikų ir MI patyrusių asmenų

Table 1. Comparison of certain biochemical markers' concentrations between healthy and post-MI individuals

Biocheminiai kraujo rodikliai	Med., min., max., TP	Sveiki asmenys (n=78)	Asmenys, patyrę MI (n=19)	P reikšmė
BCh (mmol/l)	Med.	5,010	4,100	0,0003
	Min.	3,410	2,590	
	Max.	7,790	6,460	
	TP	1,095	0,875	
TAG (mmol/l)	Med.	1,120	1,500	0,040
	Min.	0,410	0,760	
	Max.	9,940	3,250	
	TP	0,733	0,545	
DTL-Ch (mmol/l)	Med.	1,200	0,960	0,002
	Min.	0,580	0,730	
	Max.	2,210	1,750	
	TP	0,380	0,275	
MTL-Ch (mmol/l)	Med.	3,070	2,500	0,005
	Min.	1,700	1,000	
	Max.	5,590	4,760	
	TP	0,861	0,825	
CRB (mg/l)	Med.	0,600	1,420	0,001
	Min.	0,100	0,490	
	Max.	8,010	6,720	
	TP	0,975	1,855	
Glu kraujyje (mmol/l)	Med.	5,195	5,990	0,00009
	Min.	4,220	3,990	
	Max.	7,610	27,080	
	TP	0,547	1,365	

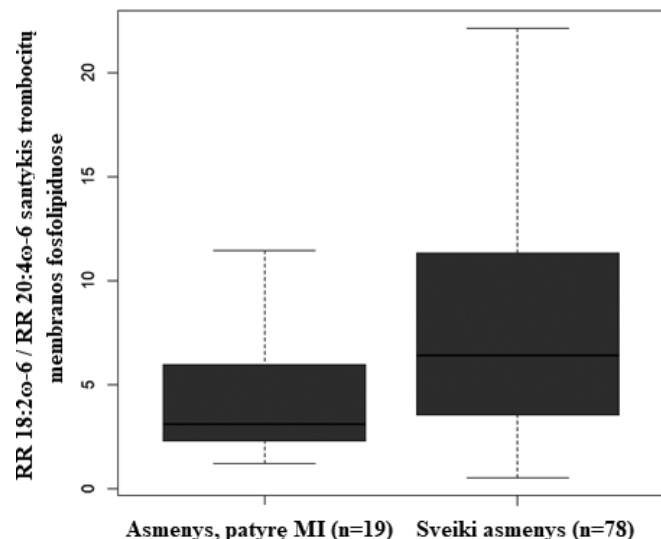
Santrumpos: BCh – bendrasis cholesterolis, TAG – triacilgliceroliai, DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, MTL-Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, CRB – C reaktyvusis baltymas, Glu – gliukozė; med. – mediana, min. – mažiausia reikšmė, max. – didžiausia reikšmė, TP – tarpkvartilinis plotis; MI – miokardo infarktas.

kai reikšmingai kito tarp sveikų ir MI patyrusių asmenų grupių. Lyginant biocheminius kraujo rodiklius ir RR sudėtį tarpusavyje, pastebėta tendencija: daugėjant RR 20:1 -9 mažėja CRB koncentracija ($r_s = -0,180$, $p = 0,079$) bei daugėjant RR 20:1 -9 mažėja TAG koncentracija ($r_s = -0,173$, $p = 0,089$). Tačiau statistiškai reikšmingų rezultatų negauta.

REZULTATŲ APITARIMAS IR DISKUSIJA

Šiame darbe ištyrėme trombocitų membranos fosfolipidų RR bei nustatėme CRB, Glu, BCh, TAG, MTL-Ch ir DTL-Ch koncentracijas 97 vyrams (t. y. 78 sveikiems ir 19 patyrusių MI). Turimomis žiniomis, kol kas nėra panašių mokslinių tyrimų, kuriuose būtų ieškota trombocitų membranos fosfolipidų RR sudėties ir biocheminių medžiagų apykaitos rodiklių sąsajų svarbos sveikiems ir MI patyrusiems asmenims.

Atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad asmenų, patyrusių MI, BCh ir MTL-Ch koncentracijos statistiškai reikšmingai mažesnės nei sveikųjų grupėje ($p = 0,0003$; $p = 0,005$). Tai galėtų būti siejama su lipidų metabolizmą veikiančių medikamentų vartojimu, kadangi visi tyrime dalyvavę MI patyrę asmenys vartojo statinų grupės vaistus. Šie rezultatai sutampa su kitų mokslininkų skelbtais duomenimis

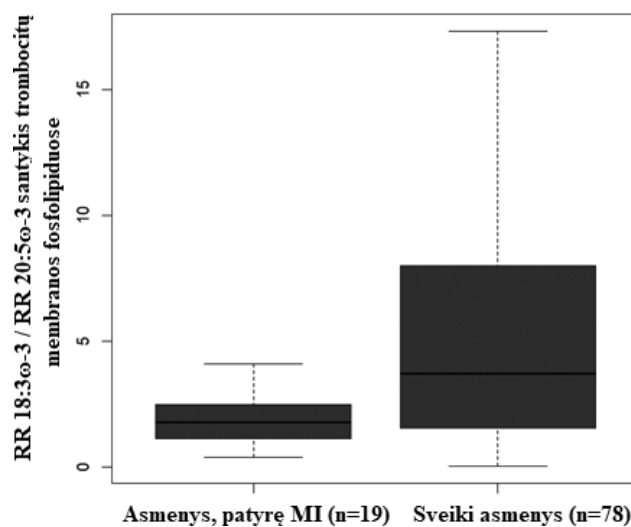


1 pav. RR 18:2 -6 / RR 20:4 -6 santykio palyginimas tarp sveikų ir MI patyrusių asmenų.

RR – riebalų rūgštys, kurių trumpiniai užrašyti X:Y -Z, kur X – anglies atomų skaičius, Y – dvigubų jungčių skaičius, -Z – pirmo dvigubąjo ryšio vieta, skaičiuojant nuo galinės metilo grupės; $p = 0,014$, $n = 97$

Fig. 1. Comparison of the ratio of C18:2 -6/C20:4 -6 between healthy and post-MI individuals.

Fatty acids, abbreviated as X:Y -Z, where X is the number of carbon atoms, Y is the number of double bonds, -Z is the position of the first double bond from the terminal methyl group; $p=0.014$, $n=97$



2 pav. RR 18:3 -3 / RR 20:5 -3 santykio palyginimas tarp sveikų ir MI patyrusių asmenų.

RR – riebalų rūgštys, kurių trumpiniai užrašyti X:Y -Z, kur X – anglies atomų skaičius, Y – dvigubų jungčių skaičius, -Z – pirmo dvigubąjo ryšio vieta, skaičiuojant nuo galinės metilo grupės; $p = 0,007$, $n = 97$

Fig. 2. Comparison of the ratio of C18:3 -3/C20:5 -3 between healthy and post-MI individuals.

Fatty acids, abbreviated as X:Y -Z, where X is the number of carbon atoms, Y is the number of double bonds, -Z is the position of the first double bond from the terminal methyl group; $p=0.007$, $n=97$

2 lentelė. Trombocitų membranos fosfolipidų RR sudėties palyginimas tarp sveikų ir MI patyrusių asmenų

Table 2. Comparison of platelet membrane FA composition between healthy and post-MI individuals

RR	Med., min., max., TP	Sveiki asmenys (n=78)	Asmenys, patyrę MI (n=19)	P reikšmė
18:1 -7	Med.	1,245	1,550	0,033
	Min.	0,130	0,540	
	Max.	6,900	3,910	
	TP	0,947	1,365	
20:1 -9	Med.	3,060	1,380	0,001
	Min.	0,360	0,330	
	Max.	56,770	8,140	
	TP	3,460	0,985	
20:4 -6	Med.	0,905	2,020	0,011
	Min.	0,020	0,670	
	Max.	9,010	6,650	
	TP	1,455	2,045	
20:5 -3	Med.	0,380	0,880	0,0007
	Min.	0,050	0,460	
	Max.	3,750	1,840	
	TP	0,683	0,515	
22:6 -3	Med.	0,610	1,090	0,021
	Min.	0,020	0,180	
	Max.	3,950	2,510	
	TP	1,015	0,965	

RR – riebalų rūgštys, kurių trumpiniai užrašyti X:Y -Z, kur X – anglies atomų skaičius, Y – dvigubų jungčių skaičius, -Z – pirmo dvigubąjo ryšio vieta, skaičiuojant nuo galinės metilo grupės; med. – mediana, min. – mažiausia reikšmė, max. – didžiausia reikšmė; TP – tarpkvartilinis plotis; MI – miokardo infarktas.

[16–18]. Visgi minėti duomenys yra dviprasmiški, kadangi ryšys tarp cholesterolio koncentracijos kraujyje ir ŠKL yra gerai ištirtas. Yra žinoma, kad MTL-Ch kiekio kraujyje mažinimas yra pagrindinis ŠKL prevencinės terapijos tikslas, o padidėjęs MTL-Ch kiekis siejamas ne tik su ŠKL, bet ir su MI, nutukimu bei antro tipo CD [14, 19–21]. Nors *D. Rott* ir bendraautorių skelbtame straipsnyje statistiškai reikšmingas DTL-Ch pokytis nenustatytas [16], kitų mokslininkų išvados [17, 22] atitinka šiame tyrime gautus rezultatus – asmenų, patyrusių MI, DTL-Ch koncentracija statistiškai reikšmingai mažesnė nei sveikųjų ($p = 0,002$). Gauti rezultatai sutampa su epidemiologinių tyrimų pateiktomis išvadomis, kurios teigia, jog, esant didesnei DTL-Ch koncentracijai kraujyje, mažėja rizika susirgti ŠKL [14]. Vis dėlto labai didelis DTL-Ch kiekis ne visada siejamas su apsauginiu poveikiu širdžiai ir kraujagyslėms, kadangi tam tikromis sąlygomis didelė DTL-Ch koncentracija gali sukelti uždegimą [23]. Be to, nustatyta, kad pirmosiomis dienomis po MI DTL-Ch koncentracija mažėja, tačiau per kelias savaites palaipsniui didėja [24].

Šiame darbe taip pat nustatėme, kad CRB koncentracija kraujyje serume statistiškai reikšmingai didesnė as-

menų, patyrusių MI, grupėje nei sveikųjų ($p = 0,001$). Tai patvirtina intensyvesnį uždegimo procesą sergančiųjų organizme, o jis gali lemti ŠKL, aterosklerozės progresavimą ateityje. Mūsų pateikti duomenys atitinka kitų mokslininkų publikuotus rezultatus [17, 25–27]. Be to, *B. Shah* su bendraautoriais pateikė statistiškai pagrįstą siūlymą taikyti veganišką dietą pacientams, sergantiems koronarine širdies liga ir gaunantiems medikamentinį gydymą, siekiant sumažinti CRB koncentraciją kraujyje. Pacientams, kuriems buvo taikyta ši dieta, didelio jautrumo CRB koncentracija sumažėjo 32 %, palyginti su rezultatais, gautais taikant JAV širdies ir insulto asociacijos (angl. *American Heart and Stroke Association*) siūlytą dietą ($p = 0,02$) [28]. Vis dėlto CRB nėra laikomas specifiniu biožymeniu pacientams, sergantiems MI, kadangi šio rodiklio koncentracija skiriasi priklausomai nuo etninės kilmės, lyties, genetikos ir kūno masės [29].

Kitas statistiškai reikšmingas rezultatas gautas lyginant MI patyrusių ir sveikų asmenų TAG koncentracijas kraujyje serume. Mes nustatėme, jog patyrusių MI asmenų TAG koncentracija statistiškai reikšmingai didesnė nei sveikųjų grupėje ($p = 0,04$). Nors kai kuriuose nagrinėtuose šaltiniuose au-

toriai statistiškai reikšmingų rezultatų negavo [16, 17], tačiau padidėjusi TAG koncentracija kraujyje serume yra įvardijama kaip vienas iš rizikos veiksnių susirgti MI [13]. Tikslus mechanizmas vis dar nėra žinomas, tačiau manoma, jog lipoproteinai, kurių sudėtyje gausu TAG, išsiskverbia į arterijų sienelės, TAG hidrolizuojami, atsipalaiduoja toksiškos laisvos RR, kurios sukelia uždegimą. Po makrofagų patekimo cholesterolis kaupiasi vidiniame arterijos sluoksnyje inicijuodamas aterosklerozę ir galiausiai ŠKL [30].

Taip pat nustatyta statistiškai reikšmingai didesnė Glu koncentracija asmenų, patyrusių MI, kraujyje mėginiuose ($p = 0,00009$). Lyginant šiuos ir kitų mokslininkų duomenis, rezultatai sutapo – hiperglikemija po MI yra dažna, net jei pacientui anksčiau nebuvo diagnozuotas antro tipo CD [31–34]. Hiperglikemija pasireiškia maždaug pusei STEMI (ūminis MI su ST segmento pakilimu) sergančių pacientų [34]. Hiperglikemiją sukelia padidėjęs prieš insuliną veikiančių hormonų išsiskyrimas [33]. Manoma, kad dėl padidėjusios laisvųjų radikalų gamybos ūminė hiperglikemija mažina kraujagyslių išsiplėtimą, o oksidacinis stresas koreliuoja su ūminiais, o ne su lėtiniais Glu svyravimais [34].

Remiantis atlikto tyrimo rezultatais teigtina, kad MI patyrę asmenys trombocitų membranos fosfolipiduose turėjo statistiškai reikšmingai daugiau RR 18:1 -7, RR 20:4 -6, RR 20:5 -3 ir RR 22:6 -3 nei sveikieji. Be to, RR 18:2 -6 / RR 20:4 -6 ir RR 18:3 -3 / RR 20:5 -3 santykiai trombocitų membranos fosfolipiduose buvo du kartus mažesni patyrusių MI nei sveikų asmenų ($p = 0,014$, $p = 0,007$). *M. Zhu* su bendraautoriais taip pat gavo statistiškai reikšmingai didesnę RR 20:4 -6 kiekį MI patyrusių asmenų grupėje nei sveikųjų [35]. RR 20:4 -6 yra vienas iš pagrindinių eikozanoidų, t. y. prostaglandinų, trombocitų ir leukotrienų, kurių svarbūs daugeliui reguliacinių sistemų, sintezės pirmtakų [36]. Šie eikozanoidai skatina uždegimą, kraujagyslių susitraukimą bei trombocitų agregaciją. Tokiu būdu didinama rizika susirgti ŠKL, t. y. arterine hipertenzija, aterosklerozė ir ŠN [11].

Yra žinoma, kad RR 20:5 -3 ir RR 22:6 -3 stimuliuoja bei aktyvina endogeninius uždegimo slopinimo kelius [37, 38]. Mokslininkai nustatė, jog PNRR sumažina ląstelės membranos iškimumą standumą, lemiantį membranos deformacijas. Dėl šios priežasties RR 22:6 -3 skatina greitą endocitozę glicerolfosfolipiduose [39]. Be to, gaunant pakankamai RR 22:6 -3, palaiko-

ma normali TAG koncentracija kraujyje, o vartojant RR 20:5 -3 ir RR 22:6 -3 kartu su maistu ir (ar) papildais palaiškoma normali širdies veikla, kraujopūdis bei slopinamas uždegimas [40].

2019 m. publikuotame straipsnyje mokslininkai, 13 metų stebėję vyresnio amžiaus žmones (t. y. 65 metų ir vyresnius) ir tyrę RR plazmoje, nustatė, jog RR 18:1 -7 pokyčiai didina riziką susirgti ŠN [41]. Mūsų atlikto tyrimo duomenimis, MI grupės tiriamieji taip pat turėjo daugiau RR 18:1 -7 nei sveikieji. Galima manyti, kad MI patyrę asmenys ateityje gali turėti padidėjusią riziką sirgti ŠN. Tačiau RR 20:1 -9 kiekis trombocitų membranos fosfolipiduose sumažėjo, palyginti su sveikais asmenimis ($p = 0,001$). M. A. Farag su bendraautorais ieškojo studijų, kuriose būtų vertinama RR 20:1 -9 nauda sveikatai, tačiau tokios informacijos jie nerado. Kol kas žinoma, kad RR 20:1 -9 padidėjimas eritrocitų membranoje siejamas su vaikų regresiniu autizmu [42].

Nors, remiantis mūsų atlikto tyrimo duomenimis, didžiosios dalies nustatytų trombocitų membranos fosfolipidų RR kiekis tarp MI patyrusių ir sveikų asmenų statistiškai reikšmingai nesiskyrė, tačiau, kartojant tyrimą su didesne pacientų imtimi, galimi

tikslesni rezultatai. Lenkijos Jogailos universiteto mokslininkai nustatė statistiškai reikšmingai daugiau SRR, MNRR bei -6 PNRR patyrusių MI asmenų grupėje nei sveikųjų [18]. Vis dėlto šie rezultatai yra prieštaringi, kadangi anksčiau atlikti tyrimai atskleidė, jog biologinis RR poveikis priklauso ne tik nuo absoliučios RR koncentracijos, bet ir nuo -6 ir -3 RR santykio. Sumažėjus -6 PNRR kiekiui bei -6 RR / -3 RR santykiui kraujo serume, galima prastesnė išgyvenamumo prognozė pacientams, sergantiems ūminėmis SKL [18, 43, 44]. Kinijos mokslininkų atliktame tyrime statistiškai reikšmingi rezultatai gauti lyginant kraujo plazmoje tirtas RR 18:2 -6, RR 16:0, RR 18:1, RR 20:4 -6 sveikų ir MI patyrusių asmenų grupėse. Tyrimo autoriai nustatė, kad MI patyrusių asmenų, palyginti su sveikaisiais, RR 18:2 -6, RR 16:0 ir RR 18:1 -9 kiekiai sumažėjo. Žinoma, kad RR 18:2 -6, RR 16:0, RR 18:1 -9 svarbios tiriant energijos apykaitos, fosfolipidų ir RR metabolizmą sutrikimus ir yra įvardijamos kaip galimi MI biožymenys [35].

Vertinant koreliaciją tarp šiame tyrime ištirtų biocheminių kraujo rodiklių ir trombocitų membranos fosfolipidų RR sveikiems ir MI patyru-

siems asmenims, pastebėta tendencija: daugėjant RR 20:1 -9 trombocitų membranoje, mažėja CRB ir TAG koncentracijos kraujo serume. Turint didesnę tiriamųjų imtį, ypač didesnę pacientų grupę, būtų galima gauti tikslesnius ir, tikėtina, statistiškai reikšmingus rezultatus.

IŠVADOS

Remiantis atlikto tyrimo rezultatais, miokardo infarktą patyrusių asmenų padidėjusios C reaktyviojo baltymo, triacilglicerolių, gliukozės koncentracijos kraujo serume bei padidėjęs ypač jautrių oksidacijai polinesočiųjų riebalų rūgščių kiekis trombocitų membranos fosfolipiduose galėjo turėti įtakos aterosklerozės išsivystymui tiriamųjų organizme, kadangi minėti rodikliai yra laikomi uždegimą ir oksidaciją moduluojančiais veiksniais, lemiančiais širdies ir kraujagyslių pažeidimus bei jų progresavimą ateityje. Vis dėlto, siekiant išsamiau įvertinti ryšį tarp biocheminių medžiagų apykaitos rodiklių ir trombocitų membranos fosfolipidų riebalų rūgščių sudėties pokyčių, reikėtų atlikti tolesnius tyrimus. ♦

Gauta: 2022 05 27
Priimta spaudai: 2022 06 29

Summary

RELATIONSHIP BETWEEN THE COMPOSITION OF FATTY ACIDS IN PLATELET PHOSPHOLIPID MEMBRANE AND BIOCHEMICAL MARKERS IN HEALTHY AND POST-MYOCARDIAL INFARCTION INDIVIDUALS

Inga Laurinaitė, Inga Bikulčiienė, Vytautas Žekas, Živilė Žymantienė, Aldona Baublytė, Dovilė Karčiauskaitė, Arvydas Kaminskas

Background. There is a lack of research that investigate the relationship between platelet membrane FA composition and biochemical markers. Thus, the aim of this study was to evaluate the importance of biochemical markers for changes in platelet membrane FA composition of healthy and post-myocardial infarction (post-MI) individuals.

Material and methods. This study involved 78 healthy and 19 men after MI.

FAs of platelet phospholipid membrane were identified by thin layer chromatography and gas chromatography / mass spectrometry. Concentrations of biochemical markers in blood serum were determined by routine methods of clinical chemistry analysis.

Results. Concentrations of total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol were higher in healthy men ($p=0.0003$;

$p=0.002$; $p=0.005$), while levels of C-reactive protein (CRP), glucose (GLU), and triacylglycerols (TAG) were lower ($p=0.001$; $p=0.00009$; $p=0.04$). Levels of C18:1 -7, C20:4 -6, C20:5 -3, C22:6 -3 were higher in post-MI men ($p=0.033$, $p=0.011$, $p=0.0007$, $p=0.021$). A tendency was observed: when the level of C20:1 -9 increases in platelet membrane, CRP and TAG concentrations decrease in blood serum.

Conclusions. Increased concentration of blood serum biochemical markers (i. e., CRB, TAG, GLU) and elevated level of polyunsaturated FAs in platelet phospholipid membrane of post-MI individuals might influence the development and further progression of atherosclerosis.

Keywords: biochemical markers, fatty acids, myocardial infarction.

LITERATŪRA

- Thorp EB, Flanagan ME, Popko B, DeBerge M. Resolving inflammatory links between myocardial infarction and vascular dementia. *Semin Immunol* 2022; 101600.
- Gaidelytė R, Garbuvienė M. Lietuvos gyventojų sveikata ir sveikatos priežiūros įstaigų veikla 2020 m. (patikslinta). Higienos instituto Sveikatos informacijos centras. 2021. 102 p.
- Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation. *Biomolecules* 2018; 8(3): 80.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019; 40(3): 237–69.
- Sopic D, Aminifar A, Aminifar A, Atienza D. Real-time event-driven classification technique for early detection and prevention of myocardial infarction on wearable systems. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst* 2018; 12(5): 982–92.
- Bikulčiienė I, Golubevaitė O, Žekas V, Radzevičius M, Karčiauskaitė D, Matuzevičienė R, et al. Association of platelet membrane fatty acid composition with markers of oxidative stress in healthy men. *Med Sci Monit* 2019; 25: 6405–16.
- de Carvalho CCCR, Caramujo MJ. The various roles of fatty acids. *Molecules* 2018; 23(10): 2583.

8. Fritsma GE. Platelet structure and function. *Clin Lab Sci* 2015; 28(2): 125–31.
9. Brenna JT, Plourde M, Stark KD, Jones PJ, Lin YH. Best practices for the design, laboratory analysis, and reporting of trials involving fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2018; 108(2): 211–27.
10. Saini RK, Keum YS. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: dietary sources, metabolism, and significance – a review. *Life Sci* 2018; 203: 255–67.
11. Yuan M, Zhang Y, Hua T, Liu XL, Liu T, Yuan RY, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation improves lipid metabolism and endothelial function by providing a beneficial eicosanoid-pattern in patients with acute myocardial infarction: A randomized, controlled trial. *Clin Nutr* 2021; 40(2): 445–59.
12. Boateng S, Sanborn T. Acute myocardial infarction. *Dis Mon* 2013; 59(3): 83–96.
13. Jiao ZY, Li XT, Li YB, Zheng ML, Cai J, Chen SH, et al. Correlation of triglycerides with myocardial infarction and analysis of risk factors for myocardial infarction in patients with elevated triglyceride. *J Thorac Dis* 2018; 10(5): 2551–7.
14. Blesso CN, Fernandez ML. Dietary cholesterol, serum lipids, and heart disease: are eggs working for or against you? *Nutrients* 2018; 10(4): 426.
15. Folch J, Lees M, Stanley GHS. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem* 1957; 226(1): 497–509.
16. Rott D, Klempfner R, Goldenberg I, Leibowitz D. Cholesterol levels decrease soon after acute myocardial infarction. *Isr Med Assoc J* 2015; 17(6): 370–3.
17. Khan HA, Alhomida AS, Sobki SH. Lipid profile of patients with acute myocardial infarction and its correlation with systemic inflammation. *Biomark Insights* 2013; 8: 1–7.
18. Siniarski A, Rostoff P, Rychlak R, Krawczyk K, Gołębiowska-Wiatrak R, Mostowik M, et al. Unsaturated fatty acid composition in serum phospholipids in patients in the acute phase of myocardial infarction. *Kardiolog Pol* 2019; 77(10): 935–43.
19. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 1273042.
20. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70–100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet* 2020; 396(10263): 1644–52.
21. Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, Murphy SA, Giugliano RP. Efficacy and safety of further lowering of low-density lipoprotein cholesterol in patients starting with very low levels: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2018; 3(9): 823–8.
22. Mozaffari H, Daneshzad E, Surkan PJ, Azadbakht L. Dietary total antioxidant capacity and cardiovascular disease risk factors: a systematic review of observational studies. *J Am Coll Nutr* 2018; 37(6): 533–45.
23. Kosmas CE, Martinez I, Sourlas A, Bouza KV, Campos FN, Torres V, et al. High-density lipoprotein (HDL) functionality and its relevance to atherosclerotic cardiovascular disease. *Drugs Context* 2018; 7: 212525.
24. Sposito AC, De Lima-Junior JC, Moura FA, Barreto J, Bonilha I, Santana M, et al. Reciprocal multifaceted interaction between HDL (high-density lipoprotein) and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39(8): 1550–64.
25. Milano SS, Moura Júnior OV, Bordin AAS, Marques GL. C-reactive protein is a predictor of mortality in ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Sci* 2018; 32(2): 118–24.
26. Stumpf C, Sheriff A, Zimmermann S, Schaeffner L, Schlundt C, Raaz D, et al. C-reactive protein levels predict systolic heart failure and outcome in patients with first ST-elevation myocardial infarction treated with coronary angioplasty. *Arch Med Sci* 2017; 13(5): 1086–93.
27. Ries W, Torzewski J, Heigl F, Pfluecke C, Kelle S, Darius H, et al. C-reactive protein apheresis as anti-inflammatory therapy in acute myocardial infarction: results of the CAMI-1 Study. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 591714.
28. Shah B, Newman JD, Woolf K, Ganguzza L, Guo Y, Allen N, et al. Anti-inflammatory effects of a vegan diet versus the American Heart Association-recommended diet in coronary artery disease trial. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(23): e011367.
29. Nielsen SH, Mouton AJ, DeLeon-Pennell KY, Genovese F, Karsdal M, Lindsey ML. Understanding cardiac extracellular matrix remodeling to develop biomarkers of myocardial infarction outcomes. *Matrix Biol* 2019; 75–76: 43–57.
30. Balling M, Afzal S, Varbo A, Langsted A, Davey Smith G, Nordestgaard BG. VLDL cholesterol accounts for one-half of the risk of myocardial infarction associated with apoB-containing lipoproteins. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(23): 2725–35.
31. Zhao S, Murugiah K, Li N, Li X, Xu ZH, Li J, et al. Admission glucose and in-hospital mortality after acute myocardial infarction in patients with or without diabetes: a cross-sectional study. *Chin Med J (Engl)* 2017; 130(7): 767–75.
32. Ritsinger V, Tanoglidi E, Malmberg K, Näsmän P, Rydén L, Tenerz Å, et al. Sustained prognostic implications of newly detected glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction: long-term follow-up of the Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction cohort. *Diabetes Vasc Dis Res* 2015; 12(1): 23–32.
33. Karetnikova V, Gruzdeva O, Uchasova E, Osokina A, Barbarash O. Glucose levels as a prognostic marker in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: A case-control study. *BMC Endocr Disord* 2016; 16(1): 31.
34. Badiger S. Hyperglycaemia and myocardial infarction. *Br J Med Pract* 2019; 12(2): a010.
35. Zhu M, Han Y, Zhang Y, Zhang S, Wei C, Cong Z, et al. Metabolomics study of the biochemical changes in the plasma of myocardial infarction patients. *Front Physiol* 2018; 9: 1017.
36. Calder PC. Functional roles of fatty acids and their effects on human health. *J Parenter Enter Nutr* 2015; 39: 18–32S.
37. Brennan E, Kantharidis P, Cooper ME, Godson C. Pro-resolving lipid mediators: regulators of inflammation, metabolism and kidney function. *Nat Rev Nephrol* 2021; 17(11): 725–39.
38. Harayama T, Shimizu T. Roles of polyunsaturated fatty acids, from mediators to membranes. *J Lipid Res* 2020; 61(8): 1150–60.
39. Harayama T, Riezman H. Understanding the diversity of membrane lipid composition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018; 19(5): 281–96.
40. AbuMweis S, Jew S, Tayyem R, Agraib L. Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid containing supplements modulate risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised placebo-control human clinical trials. *J Hum Nutr Diet* 2018; 31(1): 67–84.
41. Lee Y, Lai HTM, de Oliveira Otto MC, Lemaitre RN, McKnight B, King IB, et al. Serial biomarkers of *de novo* lipogenesis fatty acids and incident heart failure in older adults: the cardiovascular health study. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(4): e014119.
42. Farag MA, Gad MZ. Omega-9 fatty acids: potential roles in inflammation and cancer management. *J Genet Eng Biotechnol* 2022; 20(1): 48.
43. Block RC, Harris WS, Reid KJ, Spertus JA. Omega-6 and trans fatty acids in blood cell membranes: a risk factor for acute coronary syndromes? *Am Heart J* 2008; 156(6): 1117–23.
44. Iuliano L, Monticcolo R, Straface G, Zullo S, Galli F, Boaz M, et al. Association of cholesterol oxidation and abnormalities in fatty acid metabolism in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2009; 90(3): 477–84.