

Žuvų taukų įtaka astmos vystymuisi

Rūta Nutautienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Astma – lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kuria kasmet sergama vis dažniau. Ligos etiologija iki šiol nėra iširta, žinomi tik rizikos veiksniai. Skiriami 2 pagrindiniai patogenezės procesai: uždegimas ir remodeliavimasis. Žuvų taukuose esančios omega-3 PNRR slopina eikozanoidų susidarymą iš omega-6 PNRR, todėl mažina astmos riziką. Į žuvų taukų sudėtį įeinantys antioksidantai ir vitaminas D taip pat susiję su astmos vystymosi slopinimu bei lengvesne ligos forma.

ĮVADAS

Astma sergančių asmenų skaičius Vakarų šalyse sparčiai didėja. Greitai kylanti epidemiologinė kreivė siejama su besikeičiančiomis aplinkos sąlygomis ir gyvenmena, vis mažėjančiu dėmesiu genetiniams veiksniams. Pastarąjį dešimtmetį iškelta daugybė hipotezių apie dienos maisto raciono papildymą įvairiomis medžiagomis ir jų įtaką astmos vystymuisi. Itin daug dėmesio skiriama trijų maisto medžiagų grupėms: antioksidantams (vitaminams A, C, E, seleniui), PNRR ir vitaminui D [1]. Visų šių grupių maisto medžiagų įeina į žuvų taukų sudėtį. Šiame straipsnyje aptariama žuvų taukų įtaką astmos vystymuisi.

ŽUVŲ TAUKŲ SUDĖTIS

Žuvų taukai gali būti išgaunami iš šaltųjų vandenių įvairių rūšių žuvų. Tiesa, patys vertingiausi išgauti iš riebių jūrinių žuvų, t. y. menkių, lašišų, skumbrių ar silkų. Kad šaltųjų vandenių žuvis galėtų išgyventi žemos temperatūros sąlygomis, į jų sandarą įeina 20 anglies atomų ir ilgesnės PNRR: eikozapentaeno (EPR, 20:5) ir dokozaheksaeno (DHR, C22:6). Abi šios riebalų rūgštys priklauso omega-3 polinesočiųjų riebalų rūgščių grupei, kurių žmogaus organizmas nesintetina, ir dėl šios priežasties dar vadinamos nepakeičiamosiomis arba būtinosiomis riebalų rūgštimis. Be minėtų PNRR, žuvų taukuose yra ir kitų grupių maistinių medžiagų: antioksidantų (vitaminų A ir E) ir vitamino D [8].

ŽUVŲ TAUKŲ SUDEDAMŲJŲ DALIŲ POVEIKIS ASTMOS PATOGENEZĖS GRANDIMS

Su žuvų taukais gautos EPR ir DHR yra konkurenciniai arachidono rūgšties metabolizmo inhibitoriai ir konkuruoja su arachidono rūgštimi cikooksigenazių-2 ir lipoksigenazių-5 fermentuojamose reakcijose, kurių metu

gaminami eikozanoidai. Skiriamos keturios eikozanoidų grupės: prostaglandinai (PG), prostaciklinai (PC), tromboksanai (TXA) ir leukotrienai (LT), kurių kiekvienoje yra po 2–3 atitinkamų eikozanoidų klasės. Iš arachidono rūgšties gaminami 2 klasės TX ir PG ir 4 klasės LT, o iš omega-3 PNRR – 3 klasės TX ir PG, 5 klasės LT (LTB₅, C₅, D₅, E₅). Astmos patogenezėje, kaip aptarta anksčiau, iš eikozanoidų svarbūs LT ir PG. LTB₄ skatina uždegimo ląstelių chemotaksį, o LTC₄, D₄, E₄ ir PGD₄ – bronchų konstrikciją ir epitelio pokyčius [10]. Iš EPR ir DHR gauti eikozanoidai biologiškai labiau silpnesni, nei gauti iš arachidono rūgšties, dėl to šie eikozanoidai vadinami geraisiais, o gauti iš omega-6 PNRR – blogaisiais. LT₅ chemotaksinis aktyvumas polimorfonuklearams nustatytas 10–100 kartų silpnesnis nei LT₄, o agregacinės savybės – silpnesnės 20 kartų [11]. Todėl iš EPR ir DHR gauti eikozanoidai astmos patogenezėje atlieka slopinamąjį vaidmenį.

Arachidono rūgšties eikozanoidai (PGD₂, PGE₂, LTC₄, LTD₄ ir LTE₄) skatina uždegimo procesus plaučių audiniuose sergant astma, minėti eikozanoidai gali išprovokuoti bronchų spazmus. Astma sergančių asmenų kraujyje, bronchų ir alveolių išplovoje bei šlapime randama leukotrienų [25]. Tyrimais įrodytas žuvų taukų uždegimą slopinantis poveikis sergant astma; jie sumažino leukotrienų gamybą ir leukocitų chemotaksį. Lentelėje pateikti šių tyrimų rezultatai.

JAV 2006 metais, siekiant įrodyti žuvų taukų efektyvumą, atliktas tyrimas, kurio metu astma sergančių ligonių skreplių mėginyje buvo skaičiuojamas ir lyginamas eikozanoidų grupių procentinis pasiskirstymas vartojant bei nevartojant žuvų taukų ir po placebo efekto. Tiriamieji 3 savaites vartojo žuvų taukų kapsules, kurių sudėtyje buvo 3,2 g EPR ir 2,2 g DHR. Žuvų taukų vartotojų skreplių mikroskopiniu tyrimu nustatyta, kad sumažėjo eozinofilų, neutrofilų skaičius, 4 klasės LT, PGD₂, IL-1β ir TNF-α koncentracija bei padidėjo LTB₅ koncentracija.

Lentelė. Omega-3 polinesočiųjų riebalų rūgščių uždegimą slopinantis poveikis

Uždegimą slopinantis poveikis	Poveikio mechanizmas
Sumažėja arachidono rūgšties eikozanoidų gamyba (daugelis jų skatina uždegimą)	Mažina arachidono rūgšties kiekį ląstelės membranos fosfolipiduose; slopina arachidono rūgšties metabolizmą; mažina COX-2, 5-LOX ir 5-LOX aktyvinamo baltymo gamybą
Padidėja eikozapentaeno rūgšties eikozanoidų gamyba (daugelis jų mažiau skatina uždegimą nei arachidono rūgšties)	Didina eikozapentaeno rūgšties kiekį ląstelės membranos fosfolipiduose
Padidėja eikozapentaeno ir dokozaheksaeno rūgščių junginių kiekis (slopina uždegimą)	Didina eikozapentaeno ir dokozaheksaeno rūgščių kiekį ląstelės membranos fosfolipiduose
Sumažėja uždegimo citokinų gamyba (TNF alfa, IL-1 beta, IL-6 ir IL-8)	Slopina NFkB aktyvumą (per IκB fosforilinimą) – sumažėja uždegimo genų raiška; slopina PPAR gama aktyvumą; keičia kitų transkripcijos faktorių aktyvumą; diferencijuojantis arachidono rūgšties poveikis eikozapentaeno rūgšties eikozanoidų gamybai
Sumažėja adhezinių molekulių gamyba	Slopina NFkB aktyvumą (per IκB fosforilinimą); keičia kitų transkripcijos faktorių aktyvumą
Sumažėja leukocitų chemotaksis	Nevisiškai aiškus; galbūt mažina pernašos ląstelių receptorių jautrumą
Sumažėja reaktyviųjų deguonies formų gamyba Plazmos membranos mikroorganizacija Uždegimą slopinančių resolvinų ir protektinų gamyba RhoA kinazės aktyvumo slopinimas	Nevisiškai aiškus; galbūt keičia membranos struktūrą ir signalo perdavimą Slopinamas uždegimas Mažina bronchų lygiųjų raumenų padidėjusį jautrumą Ca ²⁺

COX – ciklooksigenazė, IκB – polipeptidinio geno branduolio faktorius kappa B ląstelių inhibitorius, IL – interleukinai, LOX – lipoksigenazė, NFkB – transkripcinis branduolio faktorius kappa B, PPAR gama – receptoriai, aktyvinantys peroksisomų proliferaciją, TNF – naviko nekrozės faktorius.

Pastebėta, kad astmos ligoniams gaunant papildomai EPR ir DHR neutrofilų fosfolipidų sluoksnio sudėtis gerokai pakinta: arachidono ar linoleno rūgštis pakeičia EPR ir DHR [12]. Tų pačių autorių 2003 metais atliktame tyrime nustatyta, kad pacientų, vartojančių žuvų taukus, šlapime sumažėja kiekis 4 klasės LT, TNF-α, IL-1β [13]. Remiantis abiejų tyrimų duomenimis, prieita prie išvados, kad žuvų taukų PNRR slopina putliųjų ląstelių aktyvumą [12].

Be omega-3 PNRR svarbų vaidmenį astmos patogenezėje atlieka antioksidantai (vitaminas A ir E) bei vitaminas D. Pastebėta, kad stokojant vitamino D, padidėja rizika susirgti astma [14]. Kelių neseniai atliktų tyrimų duomenimis, vitaminas D slopina Th2 diferenciaciją [15, 16] ir taip stabdo astmos vystymąsi dar patogenezinės grandinės pradžioje. Be to, JAV 2009 metais atliktas tyrimas parodė, kad vaikų, kuriems serume nustatyta maža 25-hidroksi-cholekalCIFerolio koncentracija, astma esti sunkesnė nei turintiems normalią koncentraciją [17].

Neabejotinas ir antioksidantų vaidmuo astmos patogenezėje. Iš uždegimo ląstelių atsipalaidavę laisvieji deguonies radikalai skatina bronchų hiperreaktyvumą, žeidžia epitelio ląsteles ir didina jo pralaidumą [18]. Yra duomenų, kad sumažėjusi antioksidantų koncentracija susijusi su didesne rizika sirgti astma [19, 20] ir su sunkesne jos išraiška [21].

APIBENDRINIMAS

Į žuvų taukų sudėtį įeinančios omega-3 PNRR slopina putliųjų ląstelių aktyvumą ir taip mažina eikozanoidų susidarymą iš arachidono rūgšties. Todėl pastebimas teigiamas poveikis astmos patogenezei. Žuvų taukuose esantys antioksidantai ir vitaminas D taip pat svarbūs slopinant bronchų astmos patogenezėje dalyvaujančias grandis, be to, lemia lengvesnę ligos formą. Rekomenduojama saugi omega-3 PNRR dozė – iki 3 g/d. Vartojant didesnę kiekį, galimas šalutinis poveikis.

LITERATŪRA

- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. Global burden of asthma developed for the Global Initiative for Asthma. Available at (accessed December 9, 2010): http://www.ginasthma.org/GuidelinesResources.asp?11_2&l2_0.
- Huang D, Xiao X, He X, Cui B, Wang Y, Li X, Fu S. Risk factors for bronchial asthma in school children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2011; 13: 370–372.
- Barnes P. Pathophysiology of asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 3–10.
- Bradding P. The role of the mast cell in asthma: a reassessment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 45–50.
- Bradding P, Walls A., Holgate S., MD. The role of the mast cell in the pathophysiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1277–1284.
- Gould H, Sutton B. IgE in allergy and asthma today. *Nature Reviews Immunology* 2008; 8: 205–217.
- Kay A. The role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Trends in molecular medicine* 2005; 11: 148–152.
- Britton J. Dietary fish oil and airways obstruction. *Thorax* 1995; 50: 11–15.
- Raugalė A. Dar kartą apie vitaminą D ir žuvų taukus. *Pediatrija*, 2011, 53, 8–14.
- Caterina R, Basta G. n-3 Fatty acids and the inflammatory response – biological background. *European Heart Journal Supplements* 2001; 3: 42–49.
- Lee T, Menica-Huerta J, Shih C. et al. Characterization and biologic properties of 5,12-dihydroxy derivatives of eicosapentaenoic acid, including leukotriene B5 and the double lipoxygenase product. *J Biol Chem* 1984; 259: 2383–2389.
- Mickleborough T, Lindley M, Ionescu A, Fly A. Protective Effect of Fish Oil Supplementation on Exercise-Induced Bronchoconstriction in Asthma. *Chest* 2006; 129: 39–49.
- Mickleborough T, Murray R, Ionescu A. et al. Fish oil supplementation reduces severity of exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1181–1189.
- Litonjua A, Weiss S. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1031–1035.
- Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, Peek E, Urry Z, Richards D. et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006; 116: 146–155.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 25) redakcijoje.