

VI. STRESZCZENIE

Obecnie prowadzone są liczne badania na temat wpływu związków fenolowych pochodzenia roślinnego i kwasów tłuszczowych omega-3 na zmniejszanie ryzyka powstawania zakrzepów i ich aktywności przeciwzapalnej. Możliwym mechanizmem tego działania jest wpływ na hemostazę oraz szlak wytwarzania cytokin prozapalnych. Dodatkowo zainteresowanie budzi ich potencjalna aktywność chemoprewencyjna, wynikająca między innymi z aktywności antyoksydacyjnej.

Celem badania w grupie pacjentek z rakiem piersi było ocenienie wpływu związków fenolowych pochodzenia roślinnego na stężenie CRP, agregację płytek krwi, a także wskaźniki płytkopochodne PLR, MPVLR oraz współczynnik NLR. W badaniu wzięło udział 78 pacjentek ze zdiagnozowanym rakiem piersi, u których po pobraniu krwi na roztwór hirudyny wykonano agregację w krwi pełnej, a także oznaczono stężenie białka C-reaktywnego. Wszystkie wyniki parametrów niezbędnych do wyliczenia wskaźników PLR, MPVLR i NLR pochodziły z rutynowo wykonywanej morfologii. Reaktywność płytek krwi oznaczano metodą impedancyjną za pomocą analizatora Multiplate z zastosowaniem agonistów: AA, ADP i kolagenu. Czas pomiaru agregacji wynosił 6 minut, zgodnie z zaleceniami producenta oraz aktualnym piśmiennictwem. U każdej z pacjentek przeprowadzono ankietę częstości spożycia (Food Frequency Questionnaire). Na jej podstawie wyliczono średnie dzienne pobranie związków fenolowych ogółem oraz ich poszczególnych podklas: flawonoidów, flawan-3-oli, kwasów fenolowych, stilbenów i lignanów. W grupie wysokiego spożycia związków fenolowych ogółem zaobserwowano istotnie niższe wartości współczynników PLR i NLR w porównaniu z grupą niskiego pobrania, natomiast wpływ na MPVLR nie osiągnął istotności statystycznej. Zanotowano również znaczący wpływ flawonoidów na obniżenie NLR, PLR i MPVLR. W grupie wysokiego spożycia lignanów odnotowano niższe wartości NLR. Pomiędzy grupami wysokiego i niskiego spożycia kwasów fenolowych, flawan-3-oli i stilbenów nie zauważono istotnych różnic pomiędzy MPVLR, NLR czy PLR. Natomiast wszystkie podklasy polifenoli (flawonoidy, kwasy fenolowe, flawan-3-ole, lignany, stilbeny, polifenole ogółem) istotnie obniżyły stężenie białka C-reaktywnego. W grupie wysokiego spożycia związków fenolowych zaobserwowano istotnie niższe wartości agregacji płytek krwi indukowanej ADP, AA oraz kolagenem. Zanotowano również redukcję wartości agregacji indukowanej ADP przez flawonoidy oraz flawan-3-ole. Dodatkowo, flawan-3-ole obniżały agregację indukowaną kolagenem. Pozostałe podklasy flawonoidów nie powodowały statystycznie istotnych zależności.

Celem badania w grupie pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ChNS) było ocenienie wpływu polifenoli roślinnych oraz kwasów tłuszczowych omega-3 na wartości agregacji płytek krwi (metodą impedancyjną), stężenie CRP, wskaźniki PLR, MPVLR oraz NLR. Badaną grupę stanowiło 105 pacjentów z chorobą niedokrwienną serca zaklasyfikowanych do wykonania przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI –Percutaneous Coronary Intervention), u których, podobnie jak w grupie pacjentek onkologicznych, wykonano agregację w krwi pełnej, oznaczenie stężenia CRP oraz wyliczenia wskaźników PLR, NLR i MPVLR. Agregację wykonano w taki sam sposób jak w grupie pacjentek z rakiem piersi. U pacjentów kardiologicznych również przeprowadzono ankietę częstości spożycia (FFQ), która po uprzedniej walidacji, została rozszerzona o produkty będące źródłem kwasów tłuszczowych omega-3. Poza wyliczeniami spożycia polifenoli i ich podklas oceniliśmy również pobranie kwasów tłuszczowych z diety: nasyconych kwasów tłuszczowych (ang. SFA- Saturated Fatty Acids), jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (ang. MUFA – Monounsaturated Fatty Acids) oraz wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (ang. PUFA - Polyunsaturated Fatty Acids). Wśród kwasów

PUFA wyróżniliśmy takie składowe jak kwasy tłuszczowe omega-3, kwasy tłuszczowe omega-6 oraz spożycie kwasu eikozapentaenowego i dokozaheksaenowego (EPA i DHA). Dodatkowo policzyliśmy stosunek kwasów omega-6 do omega-3 w diecie. W grupie wysokiego spożycia omega-3 zaobserwowano istotnie niższe wartości współczynnika PLR, natomiast różnice w poziomie NLR, MPVLR oraz CRP nie osiągnęły istotności statystycznej. W podgrupach podzielonych ze względu na stosunek spożycia kwasów tłuszczowych omega-6 do omega-3, w grupie z niskim stosunkiem (<4:1) zaobserwowano niższe stężenie CRP w porównaniu do podgrupy z wysokim stosunkiem. Wartości PLR, NLR, MPVLR były podobne w obu podgrupach. W grupie wysokiego spożycia EPA+DHA zanotowano istotnie niższe wartości NLR. Dodatkowo w tej grupie poziom białka C-reaktywnego był zauważalnie niższy, lecz bez istotności statystycznej. Nie zauważono znaczącego wpływu SFA, MUFA i PUFA na wskaźniki stanu zapalnego w grupie pacjentów kardiologicznych. Z podklas kwasów tłuszczowych, wpływ na agregację płytek krwi wykazały jedynie nasycone kwasy tłuszczowe, które nasilały agregację indukowaną AA. Polifenole roślinne nie wpływały istotnie na wskaźniki stanu zapalnego ani na agregację płytek krwi w tej grupie pacjentów. Jedynie wysokie spożycie lignanów związane było z istotnie niższymi wartościami agregacji indukowanej AA.

Związki fenolowe pochodzenia roślinnego oraz kwasy tłuszczowe omega-3 wykazują aktywność przeciwplateletową i przeciwzapalną. Pacjenci z chorobami o podłożu zapalnym takimi jak choroba niedokrwienna serca czy rak piersi mogą czerpać korzyści zdrowotne z diety bogatej w te związki bioaktywne. W grupie pacjentek z rakiem piersi najsilniejszą zależność zaobserwowano dla polifenoli ogółem i flawonoidów, natomiast wśród mężczyzn z ChNS – dla kwasów tłuszczowych omega-3 oraz diety z niższym stosunkiem kwasów tłuszczowych omega-6 do omega-3. Pacjenci kardiologiczni wymagają diety z większą ilością związków o charakterze przeciwzapalnym w celu osiągnięcia poprawy parametrów klinicznych. W celu potwierdzenia powyższych obserwacji niezbędne są dalsze badania na większej grupie pacjentów.

VII. SUMMARY

Currently, many research about vegetable phenolic compounds and omega-3 fatty acids on decreasing the risk of blood clots and their anti-inflammatory activity is being conducted. One of the possible mechanisms involves the impact on hemostasis and proinflammatory cytokine production. Additionally, what causes interest is their potential chemopreventive activity, resulting, among others, from antioxidant activity.

The aim of our study in the group of patients with breast cancer was to evaluate the effect of vegetable phenolic compounds on CRP concentration, platelet aggregation, as well as platelet-derived factors PLR, MPVLR and NLR. The study included 78 patients with diagnosed breast cancer. After collecting blood suspended in hirudin solution, the aggregation in the whole blood was conducted and C-reactive protein concentration was determined. All essential parameters results for PLR, MPVLR and NLR calculation were obtained from the routine morphology. Platelet reactivity was determined by the impedance methods using the Multiplate analyzer with the use of agonists: AA, ADP and collagen. The aggregation measurement time was 6 minutes, according to the manufacturer's recommendations and current literature. The Food Frequency Questionnaire has been carried out for every patient. On its basis, the average daily intake of total vegetable phenolic compounds and their individual subclasses: flavonoids, flavan-3-ols, phenolic acids, stilbens and lignans was calculated. In the group with high dietary intake of polyphenols, significantly lower values of PLR and NLR were observed, compared to the group of low intake, while the effect on MPVLR did

not reach statistical significance. A considerable effect of flavonoids on lowering NLR, PLR and MPVLR was also noted. Lower NLR values were reported in the high lignan consumption group. There were no significant differences between MPVLR, NLR or PLR between groups of high and low intake of phenolic acids, flavan-3-ols and stilbens. On the contrary, all subclasses of polyphenols (flavonoids, phenolic acids, flavan-3-ols, lignans, stilbens, total polyphenols) significantly decreased the concentration of C-reactive protein. In the group of high polyphenols consumption, significantly lower values of ADP, AA and collagen-induced platelet aggregation were observed. A notable reduction in the value of ADP-induced aggregation by flavonoids and flavan-3-ols was also noted. Additionally, flavan-3-ols reduced collagen-induced aggregation. The other flavonoid subclasses did not cause statistically significant correlations.

The aim of the study in the group of patients with ischemic heart disease (IHD) was to estimate the effect of vegetable phenolic compounds and omega-3 fatty acids on platelet aggregation (impedance method), CRP concentration as well as PLR, MPVLR and NLR factors. The study group consisted of 105 patients with ischemic heart disease classified for percutaneous coronary intervention (PCI). The aggregation in the whole blood, CRP determination and calculation of PLR, NLR and MPVLR were performed using the same method as in the group of cancer patients. The Food Frequency Questionnaire (FFQ) was also conducted in cardiac patients. After prior validation, the FFQ was extended to include products that are rich in omega-3 fatty acids. In addition to calculating the consumption of polyphenols and their subclasses, we also assessed the dietary intake of fatty acids: saturated fatty acids (SFA - Saturated Fatty Acids), monounsaturated fatty acids (MUFA - Monounsaturated Fatty Acids) and polyunsaturated fatty acids (PUFA - Polyunsaturated Fatty Acids). Among PUFAs, we distinguished components such as omega-3 fatty acids, omega-6 fatty acids and the consumption of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid (EPA and DHA). Additionally, we counted the ratio of omega-6 to omega-3 in the diet. In the group of high omega-3 consumption, significantly lower PLR values were observed, while the differences in NLR, MPVLR and CRP levels did not reach statistical significance. In the subgroups divided by the ratio of omega-6 to omega-3 fatty acid consumption, the low ratio group (<4: 1) had diminished CRP concentration compared to the high ratio subgroup. PLR, NLR and MPVLR values were similar in both subgroups. Significantly lower NLR values were recorded in the group of high EPA + DHA consumption. Additionally, in this group the concentration of C-reactive protein was noticeably lower, but without statistical significance. In the group of cardiac patients there was no considerable influence of SFA, MUFA and PUFA on inflammatory markers. Out of all the fatty acid subclasses, only saturated fatty acids showed any effect on platelet aggregation, by increased AA-induced aggregation. Plant polyphenols did not significantly affect inflammatory markers or platelet aggregation. Only high consumption of lignans was associated with significantly lower AA-induced aggregation.

Plant-derived phenolic compounds and omega-3 fatty acids have anti-platelet and anti-inflammatory activity. Patients with inflammatory diseases, such as ischemic heart disease and breast cancer can benefit from a diet rich in the aforementioned bioactive compounds. In the group of breast cancer patients, the strongest correlation was observed for total polyphenols and flavonoids intake, while among male patients with IHD - for omega-3 fatty acids and diet with a lower omega-6 to omega-3 fatty acids ratio. In order to confirm our observations, further studies on a larger group of patients are necessary.