

Review

WSKAŹNIKI PEROKSYDACJI LIPIDÓW W ŻYWIENIU POZAJELITOWYM

Joanna Rogulska¹, Sylwia Osowska*²

¹ Department of Drug Chemistry, Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Faculty of Pharmacy, Medical University of Warsaw, Poland.

² Department of Applied Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Medical University of Warsaw, Poland.

* Correspondence, e-mail: sylwia.osowska@wum.edu.pl

Received: 01.06.2023 / Accepted: 01.07.2023 / Published: 26.10.2023

ABSTRACT

Parenteral nutrition is a method of administering all nutrients intravenously in patients with intestinal failure. Peroxidation of unsaturated fatty acids in parenteral nutrition admixtures is associated with patient exposure to peroxidation products. These, in turn, contribute to oxidative stress. Many factors affect both the acceleration of the peroxidation process and its inhibition. One of the key parameters affecting the degree of peroxidation is the type of administered fatty acids. Emulsions used in parenteral nutrition differ significantly in the composition of fatty acids. Those, under oxidation, form different peroxidation products. The present review provides an overview of the connection between the lipid emulsion used as a source of fat in parenteral nutrition and anticipated oxidation compounds, which is crucial for selecting appropriate markers of oxidative stress.

KEYWORDS: lipid peroxidation, oxidative stress, parenteral nutrition

STRESZCZENIE

Żywienie pozajelitowe jest metodą podawania wszystkich składników żywieniowych drogą dożylną u pacjentów z niewydolnością przewodu pokarmowego. Peroksydacja nienasyconych kwasów tłuszczowych w mieszaninach do żywienia pozajelitowego wiąże się z ekspozycją pacjentów na produkty peroksydacji. Te z kolei przyczyniają się do powstania stresu oksydacyjnego. Wiele czynników wpływa zarówno na przyspieszenie procesu peroksydacji jak i jego ograniczenie. Jednym z kluczowych parametrów wpływających na stopień peroksydacji jest rodzaj podanych kwasów tłuszczowych. Emulsje stosowane w żywieniu pozajelitowym znacznie różnią się składem kwasów tłuszczowych, które w wyniku utleniania tworzą różne produkty. Niniejsza praca opisuje zależność pomiędzy stosowanymi emulsjami tłuszczowymi a spodziewanymi produktami peroksydacji. Ich znajomość jest niezbędna w celu rzetelnej oceny stopnia peroksydacji i doboru odpowiedniego wskaźnika peroksydacji, szczególnie w badaniach porównujących różne emulsje tłuszczowe.

Article is published under the CC BY license.

1. Introduction

Żywienie pozajelitowe (PN) zostało wprowadzone do praktyki klinicznej w latach 60 XX w. Ten sposób odżywiania został uznany czwartym po antyseptyce, znieczuleniu i antybiotykach osiągnięciem w rozwoju współczesnej medycyny [1]. Żywienie pozajelitowe jest metodą podaży wszystkich niezbędnych do życia substancji odżywczych drogą dożylną. Typowa mieszanina do żywienia pozajelitowego jest dwufazową emulsją wodno-olejową zawierającą około 50 rozpuszczonych substancji, w skład których wchodzi: aminokwasy, węglowodany, tłuszcze, elektrolity, woda, pierwiastki

śladowe i witaminy [2-4]. Wskazaniem do stosowania żywienia pozajelitowego jest niewydolność układu pokarmowego, która jest wynikiem m.in. następujących sytuacji klinicznych: zespołu krótkiego jelita, usunięcia żołądka, zaburzeń wchłaniania, przetok jelitowych, całkowitej niedrożności jelita, urazów narządów jamy brzusznej, zapalenia otrzewnej, chemio- i radioterapii [2].

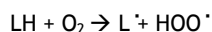
Mimo dużego postępu w technologii wytwarzania mieszanin do żywienia pozajelitowego, peroksydacja nienasyconych kwasów tłuszczowych wchodzących w ich skład oraz jej skutki stanowią nadal poważny problem w tej dziedzinie farmacji [3,5]. Peroksydacja lipidów jest

stymulowana przez tlen, światło, temperaturę, obecność pierwiastków śladowych o właściwościach utleniających, głównie jonów żelaza i miedzi, oraz ryboflawiny wzbudzonej światłem [6]. Peroksydacja zależy również od materiału stosowanego do produkcji worka żywieniowego, który wpływa na przepuszczalność tlenu do mieszaniny [5-14]. Produkty degradacji lipidów, takie jak: wolne rodniki, wodoronadtlenki, aldehydy, ketony, alkohole, estry, węglowodory nienasycone uznane są za wysoce reaktywne i potencjalnie mutagenne [3,4,6,8]. Ekspozycja na nie skutkuje wystąpieniem stresu oksydacyjnego, który jest jednym z czynników w etiologii takich chorób jak: choroba Alzheimera, Parkinsona, nowotwory, choroby nerek, płuc, wątroby, kości i zębów [15,16]. Wzrost zachorowalności na niektóre z tych jednostek zaobserwowano u osób żywionych pozajelitowo [4,17-20]. Stres oksydacyjny uznany jest jako jeden z czynników etiologicznych uszkodzenia wątroby związanych z długotrwałą podażą żywienia pozajelitowego u pacjentów z niewydolnością jelit (intestinal failure associated liver disease - IFALD) [21]. IFALD objawia się jako spektrum zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych - cholestaza, kamica żółciowa, zwłóknienie wątroby i ostatecznie marskość, nadciśnienie wrotne i schyłkowa choroba wątroby. Częstość występowania IFALD szacuje się na około 40% do 60% u niemowląt i do 85% u noworodków. U około 15% pacjentów otrzymujących długoterminowo PN ostatecznie rozwija się schyłkowa faza choroby wątroby, która często prowadzi do przeszczepu jelita i wątroby [22].

Wiele prac poświęcono ograniczeniu procesu peroksydacji przez zastosowanie materiałów o małej przepuszczalności dla tlenu, ograniczenia dostępu światła, kontroli temperatury, zaleceń dodawania mikroelementów bezpośrednio przed podaniem mieszaniny czy zwiększenia ilości podawania składników o właściwościach przeciwutleniających [5-7,11,14]. Poziom stresu oksydacyjnego oznacza się za pomocą markerów, które mogą być wykorzystane do oceny jego poziomu *in vitro* oraz *in vivo*. Wybór odpowiedniego wskaźnika stresu oksydacyjnego jest szczególnie istotny przy porównywaniu kilku różnych emulsji tłuszczowych zawierających różne kwasy tłuszczowe dające różne produkty peroksydacji. Niniejsza praca opisuje zależność między rodzajem zastosowanej emulsji tłuszczowej a jej wpływem na oczekiwane produkty peroksydacji.

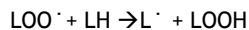
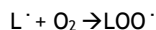
2. Peroksydacja lipidów

Peroksydacja lipidów jest wolnorodnikowym procesem utleniania nienasyconych kwasów tłuszczowych, w którym powstają nadtlenki tych związków. Składa się z trzech etapów: inicjacji propagacji, terminacji. W procesie inicjacji dochodzi do oderwania atomu wodoru z grupy metylenowej (-CH₂-) w łańcuchu bocznym kwasu tłuszczowego przez dowolny związek o wystarczającej ilości energii (np. tlen singletowy). W wyniku procesu inicjacji powstaje rodnik alkilowy (L[•]).

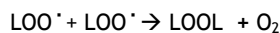


Kolejny etap to proces propagacji, czyli wolnorodnikowej reakcji łańcuchowej w wyniku której wytworzone w procesie inicjacji rodniki alkilowe (L[•]) reagują z tlenem tworząc rodniki peroksydowe (nadtlenkowe LOO[•]). Te ostatnie, ze względu na wysoką

reaktywność, są zdolne do oderwania atomu wodoru z cząsteczki lipidu, w wyniku czego powstają kolejne rodniki alkilowe (L[•]) oraz główne produkty peroksydacji lipidów - nadtlenki lipidów (LOOH).



Proces ten może być powtarzany wielokrotnie. Powstałe wolne rodniki reagują z innymi wolnymi rodnikami tworząc nierodnikowe produkty utleniania i tym samym kończąc proces peroksydacji. Ten końcowy etap to etap terminacji.



W procesie peroksydacji lipidów występuje zjawisko reinicjacji. Polega ono na rozkładzie powstających w procesie propagacji nadtlenków lipidów i ponownego wytworzenia wolnych rodników. Rozkład ten może być inicjowany przez jony żelaza i miedzi [6].



3. Produkty peroksydacji lipidów

Utlenianie przez reaktywne formy tlenu (RFT) wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (WKT) prowadzi nie tylko do powstania pierwotnych produktów peroksydacji jakimi są nadtlenki i wolne rodniki, ale również wtórnych produktów peroksydacji, które, w przeciwieństwie do produktów pierwotnych, są trwałe i mogą łączyć się z białkami tworząc addukty białkowe docierające do wszystkich komórek. Do wtórnych produktów peroksydacji należą m.in.: dialdehyd malonowy (MDA), 4-hydroksy-2-nonenal (HNE), 4-hydroksyheksenal (HHE) i F-izoprostany. Związki te uznane są za biomarkery stresu oksydacyjnego [16,22-26]. Dialdehyd malonowy jest jednym z najlepiej poznanych i najczęściej badanych produktów peroksydacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych [16,22]. Jest nie tylko markerem peroksydacji lipidów, ale związkiem o dużej aktywności biologicznej. Powoduje inaktywację wielu enzymów oraz bezpośrednio wpływa na procesy syntezy białek. Jest związkiem o działaniu cytotoksycznym, mutagennym i kancerogennym. Reaguje z grupami tiolowymi białek, a także ze związkami biologicznie czynnymi zawierającymi grupę NH₂, tworząc połączenia typu zasad Schiffa [23,27]. MDA wpływa toksycznie na naczynia krwionośne przyczyniając się do powstania miażdżycy. Jego działanie polega na reakcji z aminami 1-rzędowymi tworząc Nε-(2-propenal)lizynę, połączenia krzyżowe lizyna-lizyna z 1-amino-3-iminopropenem i pirydilo-dihydropirydyną typu mostkowego. Związki te wykryte we frakcji apolipoproteiny B LDL mają, potwierdzony doświadczalnie, udział w powstawaniu miażdżycy [28]. Ponadto MDA wpływa na właściwości fizyczne błon komórkowych powodując ich modyfikację, a w konsekwencji zaburzenie funkcji komórek prowadzące do dysfunkcji poszczególnych organów. Przypisuje się mu znaczący udział zarówno w procesie starzenia jak i w patogenezie stłuszczenia wątroby [27,28]. Poprzez

indukcję ekspresji cyklooksygenazy typu 2 (COX-2) w makrofagach produkty peroksydacji lipidów aktywują ich potencjał zapalny [29].

Do oceny stężenia MDA wykorzystuje się reakcję zachodzącą pomiędzy MDA i kwasem tiobarbiturowym. Oprócz MDA w reakcję tę wchodzi inne związki, które określa się, łącznie z MDA, jako substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym (TBARS) i stosuje jako wskaźnik stresu oksydacyjnego [30].

Izoprostany to stosunkowo niedawno opisana grupa związków, które mają zastosowanie w oznaczaniu stopnia peroksydacji lipidów zarówno *in vitro* jak i *in vivo*. W 1990 r. Morrow i in. opisali powstawanie, w wyniku peroksydacji lipidów, związków podobnych do prostaglandyn. Oznaczono je jako F-izoprostany ze względu na obecność, analogicznie do prostaglandyn F, prostanoidowego pierścienia 1,3-dihydroksycyklopentanowego (pierścień F) [31]. Cechą różnicującą izoprostany i prostaglandyny jest konformacja bocznych łańcuchów w stosunku do pierścienia F. Podobnie jak w przypadku MDA, izoprostany są nie tylko wskaźnikami peroksydacji lipidów, ale same wykazują aktywność biologiczną [32]. Są mediatorami uszkodzeń oksydacyjnych [31-33], zmniejszają światło naczyń krwionośnych w tętnicach wieńcowych, płucnych, mózgowych, w naczyniach siatkówki oka i w żyłce wrotnej [34]. Należy zaznaczyć, że w życiu płodowym oraz bezpośrednio po urodzeniu obserwuje się podwyższony poziom izoprostanów, co może mieć wpływ na wyniki badań peroksydacji u wcześniaków i noworodków [35].

4. Stres oksydacyjny a mechanizmy obronne

W warunkach fizjologicznych metabolizm tlenu zależy od ciągłej produkcji małych ilości reaktywnych form tlenu (RFT), które są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania łańcucha oddechowego, procesów fosforylacji białek, utrzymywania odpowiedniego stężenia wapnia w komórkach, aktywacji białek kontrolujących podziały komórkowe oraz uczestniczą w eliminowaniu drobnoustrojów [16]. Wyższe stężenia RFT przyczyniają się do toksycznych uszkodzeń komórki. Utlenianiu mogą ulegać zarówno białka, kwasy nukleinowe, jak i kwasy tłuszczowe wchodzące w skład fosfolipidów. Dlatego w toku ewolucji w organizmach żywych wykształcił się szereg powiązanych ze sobą mechanizmów zapobiegających lub zmniejszających działanie wolnych rodników. Obronie organizmu przed uszkodzeniem oksydacyjnym komórki służy enzymatyczny i nieenzymatyczny układ przeciwutleniający. Enzymatyczną barierę przeciwutleniającą tworzą antyoksydanty wielkocząsteczkowe, takie jak dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), katalaza (CAT), peroksydaza glutationowa (GPx) i reduktaza glutationowa (GR), S-transferaza glutationowa (GST), które bezpośrednio rozkładają RFT. Dysmutaza ponadtlenkowa (SOD) występująca we wszystkich tkankach metabolizujących tlen jest metaloproteiną zawierającą w swoich aktywnych centrach jony metali (Fe, Cu, Zn, Mn)[36]. W cytozolu i przestrzeni międzybłonowej mitochondriów występuje forma cynkowo-miedziowa (CuZnSOD), natomiast forma manganowa (MnSOD) występuje prawie wyłącznie w mitochondriach [37]. Peroksydaza glutationowa posiada w swoim centrum aktywnym selen [36,37]. W związku

z powyższym dostępność w organizmie wyżej wymienionych metali ma wpływ na aktywność enzymów, a tym samym obronę przeciwoksydacyjną. Nieenzymatyczną ochronę stanowią związki niskocząsteczkowe, które same podlegają działaniu reaktywnego tlenu chroniąc białka, kwasy nukleinowe i kwasy tłuszczowe. Do tej grupy zalicza się związki występujące endogennie takie jak glutation, kwas moczowy czy estradiol. Z pożywieniem natomiast dostarczane są takie substancje o właściwościach antyoksydacyjnych jak witamina C, E (α -tokoferol), karotenoidy, flawonoidy oraz prekursorzy związków należących do systemu antyoksydacyjnego, np. cysteina konieczna do syntezy glutationu [3,38].

Ze względu na to, iż antyoksydanty działają według różnych mechanizmów oraz w różnych częściach komórek, często do oceny potencjału antyoksydacyjnego komórek oznacza się całkowitą zdolność antyoksydacyjną (TAC - Total Antioxidant Capacity), czyli sumaryczną zdolność ograniczającą powstawanie RFT [19].

Zakłócenie równowagi między generowaniem RFT a systemem obrony antyoksydacyjnej prowadzi do powstania stresu oksydacyjnego [39]. Odgrywa on istotną rolę w etiopatogenezie wielu chorób, takich jak choroby neurodegeneracyjne, miażdżyca tętnic, cukrzyca, reumatoidalne zapalenie stawów, przewlekła niewydolność nerek, choroby serca i nowotwory [40,41].

Długotrwałe narażenie pacjentów żywionych pozajelitowo na produkty peroksydacji lipidów powstałe w mieszaninach może prowadzić do obniżenia całkowitej pojemności antyoksydacyjnej oraz zwiększenia stresu oksydacyjnego, który, w konsekwencji, przyczynia się do dysfunkcji komórek i narządów [20,41-44]

5. Klasyfikacja kwasów tłuszczowych

W zależności od zastosowanego kryterium klasyfikacji kwasy tłuszczowe dzielimy na:

1) krótko-, średnio- długo- oraz bardzo długołańcuchowe - jeśli kryterium klasyfikacji stanowi długość łańcucha węglowodorowego. Kwasy zawierające od 2 do 4 atomów węgla to kwasy krótkołańcuchowe, od 6 do 12 atomów węgla to kwasy średniołańcuchowe, od 14 do 18 atomów węgla zawierają kwasy długołańcuchowe i powyżej 18 atomów węgla kwasy są klasyfikowane jako bardzo długołańcuchowe [45].

2) nasycone, mononienasycone i wielonienasycone - jeśli kryterium klasyfikacji stanowi stopień nasycenia, czyli liczba podwójnych wiązań w łańcuchu kwasu tłuszczowego. Jeśli w kwasach atomy węgla połączone są tylko pojedynczymi wiązaniami, to są to kwasy nasycone. Jeśli występują wiązania podwójne, to są to kwasy nienasycone. Jeśli występuje jedno wiązanie podwójne, to są to kwasy mononienasycone (MUFA - monounsaturated fatty acids), a jeśli więcej niż jedno wiązanie podwójne (PUFA- polyunsaturated fatty acids)

3) kwasy szeregu n-3, n-6, n-7, n-9 - jeśli kryterium klasyfikacji stanowi położenie wiązań podwójnych. Cyfra następująca po literze n określa pierwsze podwójne wiązanie licząc od grupy metylowej - CH₃. Zamiennie zamiast litery n używa się litery ω .

Tabela 1. Główne źródła pokarmowe, w których występują kwasy tłuszczowe.

Nazwa kwasu tłuszczowego	Struktura chemiczna	Źródło pokarmowe
Kwas kaprynowy	C10:0	olej kokosowy
Kwas laurynowy	C12:0	olej kokosowy
Kwas mirystynowy	C14:0	mleko
Kwas palmitynowy	C16:0	mleko, jaja, tłuszcze zwierzęce, mięso, masło kakaowe, olej palmowy i rybi
Kwas palmitooleinowy	C16:1n-7	ryby i oleje rybne
Kwas stearynowy	C18:0	mleko, jaja, tłuszcze zwierzęce, mięso, masło kakaowe
Kwas oleinowy	C18:1n-9	mleko, jaja, tłuszcze zwierzęce, mięso, masło kakaowe, oliwa z oliwek
Kwas linolowy (LA)	C18:2n-6	nasiona, oleje roślinne (w szczególności olej kukurydziany oraz słonecznikowy), jaja, tłuszcze zwierzęce, mięso
Kwas arachidonowy (AA)	C20:4n-6	mięso, jaja, oleje z alg
Kwas α -linolenowy (ALA)	C18:3n-3	nasiona, oleje roślinne (w szczególności olej lniany), zielone liście, orzechy
kwas eikozapentaenowy (EPA)	C20:5n-3	ryby, oleje rybne
kwas dokozaheksaenowy (DHA)	C22:6n-3	ryby, oleje rybne, olej z alg

Do pełnego opisu kwasu tłuszczowego stosujemy wszystkie trzy kryteria. Ogólnie strukturę chemiczną kwasu tłuszczowego można opisać wzorem:

$$C_x:y-n-z$$

gdzie x oznacza ilość atomów węgla w łańcuchu kwasu tłuszczowego, y - ilość wiązań podwójnych, z - pozycję pierwszego podwójnego wiązania licząc od grupy CH_3 [45].

Główne źródła pokarmowe, w których występują kwasy tłuszczowe umieszczono w Tabeli 1 [46].

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe: kwas α -linolenowy (C18:3n-3) i kwas linolowy (C18:2n-6) należą do niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT), gdyż organizm człowieka nie jest w stanie ich syntetyzować i muszą być dostarczone z pożywieniem. Biologicznie czynnymi związkami, odgrywającymi zasadniczą rolę w fizjologii oraz patofizjologii, są ich metabolity powstałe w wyniku wprowadzania dodatkowego wiązania podwójnego do łańcucha węglowego przez desaturazy oraz wydłużania łańcucha węglowego przez elongazy [47]. Ich wpływ na organizm człowieka jest bardzo złożony i nie stanowi tematu tej pracy.

6. Emulsje lipidowe (EL) stosowane w żywieniu pozajelitowym

Emulsje lipidowe są ważnym źródłem energii oraz jedynym źródłem niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych. W zależności od oleju na bazie którego powstały, różnią się ilością i rodzajem kwasów tłuszczowych oraz zawartością witaminy E. Podatność emulsji tłuszczowej na utlenianie jest bezpośrednio związana z ilością podwójnych wiązań w ich łańcuchu węglowym. Najbardziej podatnymi na peroksydację są emulsje zawierające w swoim składzie kwasy szeregu n-3, następnie n-6, a najmniej n-9. Z drugiej strony, witamina E wchodząca w skład emulsji jest czynnikiem chroniącym przed peroksydacją [48].

Pierwszą bezpieczną emulsją tłuszczową zapewniającą odpowiednią ilość niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych pacjentom żywionym pozajelitowo była, wprowadzona w 1964 r. przez Arvida Wretlinda, emulsja oparta w 100% na bazie oleju sojowego, w której stężenie niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT) przekracza 50 %. W kolejnych etapach wprowadzono na rynek emulsje oparte na bazie olejów: kokosowego (bogatego w trójglicerydy o średniej długości łańcucha - MCT), oleju z oliwek (duża zawartość kwasów tłuszczowych szeregu n-9), rybiego (bogaty w kwasy tłuszczowe n-3). Najnowsze emulsje lipidowe powstają na bazie kilku olejów. Tabela 2 podsumowuje skład najczęściej stosowanych EL w Polsce.

7. Produkty peroksydacji w zależności od emulsji tłuszczowej.

Poziom produktów peroksydacji w żywieniu pozajelitowym jest zależny od wielu czynników: rodzaju zastosowanej emulsji tłuszczowej, ochrony przed światłem, rodzaju stosowanego worka, obecności preparatów multiwitaminowych, obecności aminokwasów, temperatury oraz czasu [6-11,13,14,48-50]. Jednak kluczowym czynnikiem wpływającym na poziom peroksydacji i rodzaj powstających produktów peroksydacji jest wpływ wiązań nienasyconych w kwasach tłuszczowych. Ze względu na znaczny udział nienasyconych kwasów tłuszczowych w stosowanych emulsjach tłuszczowych oraz ich nieunikniony kontakt z tlenem, nie można całkowicie wyeliminować zjawiska peroksydacji w mieszaninach do żywienia pozajelitowego. Kwasy tłuszczowe ulegają utlenieniu zarówno podczas przechowywania jak i bezpośrednio przed podaniem [50,51].

Podatność na peroksydację nienasyconych kwasów tłuszczowych wzrasta wraz z liczbą wiązań podwójnych [52].

Tabela 2. Skład EL stosowanych w Polsce.

Składniki Producent	Intralipid Fresenius Kabi	SMOFlipid Fresenius Kabi	ClinOleic Baxter	Lipofundin B. Braun	Omegaven Fresenius Kabi	Lipidem B. Braun
Olej sojowy %	100	30	20	50	-	40
Olej kokosowy (MCT %)	-	30	-	50	-	50
Oliwa z oliwek %	-	25	80	-	-	-
Olej rybi %	-	15	-	-	100	10
Procentowa zawartość wybranych kwasów tłuszczowych (%)						
Kwas kapronowy (C6:0)	-	-	-	0,5	-	-
Kwas kaprylowy (C8:0)	-	17	-	29	-	30
Kwas kaprynowy (C10:0)	-	12	-	20	-	19
Kwas laurynowy (C12:0)	-	0,2	-	1	-	-
Kwas mirystynowy (C14:0)	-	0,2	-	1	-	-
Kwas palmitynowy (C16:0)	11	9	12	7	12	6
Kwas palmitooleinowy (C16:1n-7)	-	2	1,5	-	9	0,6
Kwas stearynowy (C18:0)	4	3	2	2	4	2
Kwas oleinowy (C18:n-9)	24	29	62	11	15	8
Kwas linolowy (C18:2n-6)	53	19	19	29	4	24
Kwas arachidonowy (C20:4n-6)	-	0,5	0,5	0,2	2	-
Kwas α -linolenowy (C18:3n-3)	8	2	2	4	2	3
EPA (C20:5 n-3)	-	3	-	-	19	3
DHA (C22:6n-3)	-	2	0,5	-	12	2
α -tokoferol, $\mu\text{mol/l}$	87	500	75	395	505	455

Obecnie dużą popularnością cieszą się emulsje lipidowe zawierające w swoim składzie kwasy szeregu n-3: kwas eikozapentaenowy (EPA) oraz kwas dekozaheksaenowy (DHA). Pierwszy z wymienionych zawiera pięć, a drugi sześć podwójnych wiązań. Z tego względu związki te są szczególnie podatne na peroksydację lipidów w emulsjach lipidowych. Względne tempo utleniania nienasyconych kwasów tłuszczowych zostało określone na 0,025 (dla jednego podwójnego wiązania), 1 (dla dwóch podwójnych wiązań), 2 (dla trzech podwójnych wiązań), 4 (dla czterech podwójnych wiązań), 6 (dla pięciu podwójnych wiązań) i 8 (dla sześciu podwójnych wiązań). W ten sposób tempo utleniania DHA jest 320 razy większe od tempa utleniania kwasu oleinowego zawierającego jedno podwójne wiązanie [52].

Ze względu na fakt, że w emulsjach lipidowych znajdują się mieszaniny różnych kwasów tłuszczowych, ocena stopnia peroksydacji lipidów powinna być dokonywana na podstawie szacowanych produktów peroksydacji lipidów konkretnych kwasów tłuszczowych [52].

Powstanie określonej klasy F-izoprostanów zależne jest od peroksydacji określonego kwasu tłuszczowego. Podstawowym warunkiem cyklizacji, czyli powstania izoprostanów, jest obecność co najmniej trzech podwójnych wiązań. Peroksydacja kwasu linolenowego (C18:3; n-3) przyczyniać się może do formowania F1-izoprostanów [53]. Wynikiem nieenzymatycznej peroksydacji kwasu arachidonowego są F2-izoprostany, eikozapentaenowego (C20:5; n-3) są F3-izoprostany [40,52]. Z kolei produktami peroksydacji kwasu dokozaheksaenowego (C22:6; n-3) są związki o nazwie F4-neuroprostany [54,55]. Kwas linolowy (C18:2; n-6) zawierający jedynie dwa wiązania nienasycone nie tworzy żadnych izoprostanów [32].

Ponadto aldehydy: 4-hydroksynonenal (HNE) oraz 4-hydroksyheksenal (HHE) są produktami utleniania, odpowiednio, kwasów n-6 PUFA oraz n-3 PUFA [52].

8. Żywnienie pozajelitowe a stosowane wskaźniki peroksydacji kwasów tłuszczowych.

Znajomość produktów peroksydacji poszczególnych kwasów tłuszczowych jest kluczowa w badaniach porównujących różne emulsje tłuszczowe stosowane w żywieniu pozajelitowym. Porównanie stopnia peroksydacji lipidów kilku emulsji tłuszczowych w oparciu o jeden parametr może prowadzić do błędnej interpretacji wyników. Badania porównujące różne emulsje tłuszczowe dotyczą badań prowadzonych *in vitro*, czyli określanie produktów peroksydacji w mieszaninach do żywienia pozajelitowego, jak i *in vivo*, czyli określanie stresu oksydacyjnego ze względu na podaną emulsję tłuszczową w organizmie. W Tabeli 3 przedstawiono przykładowe prace badawcze związane z tematem żywienia pozajelitowego oraz wyborem wskaźnika stresu oksydacyjnego.

Jednym z najczęściej stosowanych wskaźników stresu oksydacyjnego jest MDA. W mieszaninie do żywienia pozajelitowego, na którą składa się około 50 związków, oznaczenie poziomu MDA jest dużym wyzwaniem dla badaczy. Jedną z głównych metod badania stresu oksydacyjnego związanego z peroksydacją lipidów jest badanie poziomu substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym (TBARS). Metoda ta nie jest wysoce specyficzna dla MDA. Pozwala na oznaczenie sumy aldehydów pochodzących z peroksydacji lipidów oraz aldehydów pochodzących z degradacji glukozy, co nie do końca pozwala na ocenę MDA pochodzącego z peroksydacji lipidów [50]. Procedura ta przeprowadzana jest w wysokiej temperaturze i przyczynić się może do powstania aż do 98% MDA [56]. Obecnie coraz częściej stosuje się pomiar F-izoprostanów, które wykazują się dużą stabilnością chemiczną oraz są bardzo wrażliwe na zmiany oksydacyjne [57]. F-izoprostany są uznane jako najbardziej wiarygodne wskaźniki stresu oksydacyjnego. Zastosowanie F-izoprostanów w badaniach porównujących różne emulsje tłuszczowe musi uwzględniać dokładną analizę kwasów tłuszczowych wchodzących w skład emulsji.

Oprócz produktów peroksydacji, w badaniach wykorzystuje się pośrednie metody oznaczania stresu oksydacyjnego. Należą do nich badania zmian stężenia enzymów uczestniczących w obronie antyoksydacyjnej: dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), katalazy (CAT), peroksydazy glutationowej (GPx) i reduktazy glutationowej (GR) czy S-transferazy glutationowej (GST), zredukowanego oraz utlenionego glutationu (GSH/GSSG) [9,58,59], substancji o właściwościach przeciwoksydacyjnych: alfa-tokoferol, witamina C [3,60] oraz substratów niezbędnych do syntezy związków zaangażowanych w obronę przed stresem oksydacyjnym: Se, Zn, Cu, cysteina [16,61]. Do oceny potencjału antyoksydacyjnego komórek wykorzystuje się również metodę ORAC (oxygen radical absorbance capacity) [64].

Tabela 3. Parametry peroksydacji lipidów w przykładowych badaniach w dziedzinie żywienia pozajelitowego.

Parametry peroksydacji lipidów w żywieniu pozajelitowym	Badany materiał	Źródło
Pierwotne produkty peroksydacji:		
Nadtlenki lipidów (LPX) Wolne rodniki	mieszaniny do żywienia	[7,51] [50]
Wtórne produkty peroksydacji:		
F2-izoprostany (F2-Ip)	krew, szczury	[26,58,59]
MDA	krew emulsje lipidowe mieszaniny żywieniowe	[3,9,10,51, 60 61]
TBARS	krew emulsje lipidowe mieszaniny żywieniowe	[3,49,50,62 -64]
Enzymy należące do systemu obrony antyoksydacyjnej:		
Katalaza (CAT)	krew, szczury	[58,63]
Peroksydaza glutationowa (GPx)	krew, szczury	[58,60,63,64]
Selenozależna peroksydaza glutationowa (Se-GSHPx)	krew	[3,64]
S-transferaza glutationowa (GST)	krew	[64]
Zredukowany/utleniony glutation (GSH/GSSG)	krew	[60]
Dysmutaza ponadtlenkowa (SOD)	krew	[3,60,63]
Całkowita pojemność antyoksydacyjna (ORAC/TAC)	krew	[61,64]
Całkowita zdolność zmiatania wolnych rodników (TRAP)	krew	[26]
Ochrona antyoksydacyjna: α-tokoferol Witamina C	krew	[3,62]

9. Podsumowanie

Ze względu na zaangażowanie wielu mechanizmów w obronę przed stresem oksydacyjnym oraz powstawanie wielu związków jako produktów peroksydacji, badanie stresu oksydacyjnego jest dużym wyzwaniem. Oznaczanie jednego produktu peroksydacji nie jest jego wiarygodną oceną. Może wręcz prowadzić do błędnych wniosków. Dlatego dokładna znajomość wskaźników peroksydacji i umiejętność ich zastosowanie jest niezbędne do rzetelnej oceny stresu oksydacyjnego oraz porównania emulsji stosowanych w żywieniu pozajelitowym, zarówno w badaniach *in vivo*, jak i w mieszaninach do żywienia pozajelitowego.

Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Kontrybucja autorów: Koncepcja: Sylwia Osowska, zbieranie materiałów: Joanna Regulska, Sylwia Osowska, szkic publikacji: Joanna Regulska, ostateczna forma artykułu: Sylwia Osowska. Autorzy przeczytali i zaakceptowali ostateczną wersję artykułu.

Bibliografia:

1. Dudrick, S.J. History of parenteral nutrition. *J. Am. Coll. Nutr.* **2009**, *28*, 243-251, doi: 10.1080/07315724.2009.10719778.
2. James, N.; Fletcher, J. Learning zone risks and nursing care. **2013**, *27*, 50-58, doi:10.7748/ns2013.07.27.46.50.e7508.
3. Pironi, L.; Ruggeri, E.; Zolezzi, C.; Savarino, L.; Incasa, E.; Belluzzi, A.; et al. Lipid peroxidation and antioxidant status in adults receiving lipid-based home parenteral nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* **1998**, *68*, 888-93, doi: 10.1093/ajcn/68.4.888.
4. Dine, T.; Gressier, B.; Luyckx, M.; Gottrand, F.; Michaud, L.; Kambia, N. Plasma malondialdehyde levels in children on 12-hour cyclic parenteral nutrition: are there health risks? *Pediatr. Dev. Pathol.* **2014**, *17*, 286-91, doi: 10.2350/14-01-1431-OA.1.
5. Steger, P. J. K.; Mühlebach, S. F. Lipid Peroxidation of Intravenous Lipid Emulsions and All-in-One Admixtures in Total Parenteral Nutrition Bags: The Influence of Trace Elements. *J. Parenter. Enteral Nutr.* **2000**, *24*, 37-41, doi: 10.1177/014860710002400137.
6. Brniak, W.; Jachowicz R. Lipid peroxidation in parenteral nutrition admixtures - prooxidative and antioxidative factors, as well as their clinical significance. *Farm. Pol.* **2019**, *75*, 638-647, doi: 10.32383/farmpol/115749.
7. Silvers, K. M.; Sluis, K. B.; Darlow, B.; McGill, F.; Stocker, R.; Winterbourn, C.C. Limiting light-induced lipid peroxidation and vitamin loss in infant parenteral nutrition by adding multivitamin preparations to Intralipid. *Acta. Paediatr.* **2001**, *90*, 242-249, doi: 10.1111/j.1651-2227.2001.tb00298.x
8. Lee, M.D.; Yoon, J.E.; Kim, S.I.; Kim, I.C. Stability of total nutrient admixtures in reference to ambient temperatures. *Nutrition.* **2003**, *19*, 886-890, 2003, doi: 10.1016/S0899-9007(03)00173-4.
9. Picaud, J.; Steghens, J.; Auxenfans, C.; A. Barbieux, A.; Laborie, S.; Claris, O. Lipid peroxidation assessment by malondialdehyde measurement in parenteral nutrition solutions for newborn infants: a pilot study. *Acta Paediatr.* **2007**, *93*, 241-245, doi: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb00713.x.
10. Jalabert, A.; Grand, A.; Steghens, J. P.; Barbotte, E.; Pigue, C.; Picaud, J.C. Lipid peroxidation in all-in-one admixtures for preterm neonates: Impact of amount of lipid, type of lipid emulsion and delivery condition. *Acta. Paediatr.* **2011**, *100*, 1200-1205, 2011, doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02269.x.
11. Miloudi K., Comte, B.; Rouleau, T.; Montoudis, A.; Levy, E.; Lavoie, J. C. The mode of administration of total parenteral nutrition and nature of lipid content influence the generation of peroxides and aldehydes. *Clin. Nutr.* **2012**, *31*, 526-534, doi: 10.1016/j.clnu.2011.12.012.
12. Balet, A.; Cardona, D.; Jané, S.; Molins-Pujol, A.M.; Sánchez Quesada, J.L.; Gich, I. et al. Effects of multilayered bags vs ethylvinyl-acetate bags on oxidation of parenteral nutrition. *J. Parenter. Enteral Nutr.* **2016**, *28*, 85-91, doi: 10.1177/014860710402800285
13. Lapenna, D.; Ciofani, G.; Pierdomenico, S. D.; Giamberardino, M. A.; Cuccurullo, F. Reaction conditions affecting the relationship between thiobarbituric acid reactivity and lipid peroxides in human plasma. *Free Radic. Biol. Med.* **2001**, *31*, 331-335, doi: 10.1016/S0891-5849(01)00584-6.
14. Driscoll, D.F.; Giampietro, K.; Wichelous, D.P.; Peterss, H.; Nehne, J.; Niemann, W. et al. Physicochemical stability assessments of lipid emulsions of varying oil composition. *Clin. Nutr.* **2001**, *20*, 151-157, doi: 10.1054/clnu.2001.0375.
15. Lavoie, J. C.; Bélanger, S.; Spalinger, M.; Chessex, P. Admixture of a multivitamin preparation to parenteral nutrition: the major contributor to in vitro generation of peroxides. *Pediatrics* **1997**, *99*, E6, doi: 10.1542/peds.99.3.e6
16. Karpińska, A.; Gromadzka, G. Stres oksydacyjny i naturalne mechanizmy antyoksydacyjne - Znaczenie w procesie neurodegeneracji. Od mechanizmów molekularnych do strategii terapeutycznych. *Postepy Hig. Med. Dosw.* **2013**, *67*, 43-53, doi: 10.5604/17322693.1029530.
17. Grotto, D.; Santa Maria, L.D.; Boeira, S.; Valentini, J.; Charão M.F.; Moro, A.M. Rapid quantification of malondialdehyde in plasma by high performance liquid chromatography-visible detection. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2007**, *43*, 619-624, doi: 10.1016/J.JPBA.2006.07.030.
18. Wang, Y.; Zhou, K.J.; Tang Q.Y.; Hong, L.; Feng, Y.; Lu, L.N. et al. Effect of an olive oil-based lipid emulsion compared with a soybean oil-based lipid emulsion on liver chemistry and bile acid composition in preterm infants receiving parenteral nutrition: A double-blind, randomized trial. *J. Parenter. Enteral Nutr.* **2016**, *40*, 842-850 doi: 10.1177/0148607114566853.
19. Szpetnar, M.; Matras, P.; Kielczykowska, M.; Horecka, A.; Bartoszewski, L.; Pasternak, K. et al. Antioxidants in patients receiving total parenteral nutrition after

- gastrointestinal cancer surgery. *Cell Biochem. Funct.* **2012**, *30*, 211-216, doi: 10.1002/cbf.1837.
20. Hong, L.; Wang, X.; Wu, J.; Cai, W. Mitochondria-initiated apoptosis triggered by oxidative injury play a role in total parenteral nutrition-associated liver dysfunction in infant rabbit model. *J. Pediatr. Surg.* **2009**, *44*, 1712-1718, doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.04.002.
 21. Pironi, L.; Sasdelli, A. S. Intestinal Failure-Associated Liver Disease. *Clin. Liver Dis.* **2019**, *23*, 279-291, doi: 10.1016/J.CLD.2018.12.009.
 22. de Meijer, V. E.; Gura, K.M.; Meisel, J.A.; Le, H.D.; Puder, M. Parenteral fish oil monotherapy in the management of patients with parenteral nutrition-associated liver disease. *Arch. Surg.* **2010**, *145*(6), 547-551, doi:10.1001/archsurg.2010.80
 23. Banjare, J.; Salunke, M.; Kndapurkar, K.; Ghate, U.; Bhalerao, S. Estimation of serum malondialdehyde as a marker of lipid peroxidation in medical students undergoing examination-induced psychological stress. *J. Sci. Soc.* **2017**, *44*, 137-139, doi: 10.4103/jss.jss_13_17.
 24. Niedernhofer, L. J.; Daniels, J. S.; Rouzer, C. A.; Greene, R. E.; Marnett, L. J.; B. Hancock, B. Malondialdehyde, a Product of Lipid Peroxidation, Is Mutagenic in Human Cells. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 31426-31433, doi: 10.1074/jbc.M212549200.
 25. Spickett, C. M.; Wiswedel, I.; Siems, W.; Zarkovic, K.; Zarkovic, N. Advances in methods for the determination of biologically relevant lipid peroxidation products. *Free Radic. Res.* **2010**, *44*, 1172-1202, doi: 10.3109/10715762.2010.498476.
 26. Roggero, P.; Mosca, F.; Gianni, M.L.; Orsi, A.; Amato, O. et al. F2-isoprostanes and total radical-trapping antioxidant potential in preterm infants receiving parenteral lipid emulsions. *Nutrition.* **2010**, *26*, 551-555, doi: 10.1016/j.nut.2009.06.018.
 27. Ito, F.; Sono, Y.; Ito, T. Measurement and Clinical Significance of Lipid Peroxidation as a Biomarker of Oxidative Stress: Oxidative Stress in Diabetes, Atherosclerosis, and Chronic Inflammation. *Antioxidants.* **2019**, *8*, 72, doi: 10.3390/antiox8030072
 28. Del Rio, D.; Stewart, A. J.; Pellegrini, N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2005**, *15*, 316-328, doi: 10.1016/j.numecd.2005.05.003.
 29. Kumagai, T.; Matsukawa, N.; Kaneko, Y.; Kusumi, Y.; Mitsumata, M.; Uchida, K. A lipid peroxidation-derived inflammatory mediator: Identification of 4-hydroxy-2-nonenal as a potential inducer of cyclooxygenase-2 in macrophages. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 48389-48396, doi: 10.1074/jbc.M409935200.
 30. Gutteridge, J. M. C. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin. Chem.* **1995**, *41*, 1819-1828, doi: 10.1093/CLINCHEM/41.12.1819.
 31. Morrow, J. D.; Hill, K. E.; Burk, R.F.; Nammour, T. M.; Badr, K. F.; Roberts, L. J. A series of prostaglandin F2-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1990**, *87*, 9383-9387, doi: 10.1073/PNAS.87.23.9383.
 32. Comporti, M.; Signorini, C.; Arezzini, B.; Vecchio, D.; Monaco, B.; Gardi, C. F2-isoprostanes are not just markers of oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* **2008**, *44*, 247-256, doi: 10.1016/J.FREERADBIOMED.2007.10.004.
 33. Cracowski, J. L.; T. Durand, T. Cardiovascular pharmacology and physiology of the isoprostanes. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **2006**, *20*, 417-427, doi: 10.1111/J.1472-8206.2006.00435.X.
 34. Montuschi, P.; Barnes, P.; Jackson Roberts, L. Insights into Oxidative Stress: The Isoprostanes. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 703 - 717, 2007, doi: 10.2174/092986707780059607.
 35. Belik, J.; González-Luis, G.E.; Perez-Vizcaino, F.; Villamor, E. Isoprostanes in fetal and neonatal health and disease. *Free Radic. Biol. Med.* **2010**, *48*, 177-188, doi: 10.1016/J.FREERADBIOMED.2009.10.043.
 36. Fridovich, I. Superoxide anion radical (O₂⁻), superoxide dismutases, and related matters. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 18515-18517, doi: 10.1074/jbc.272.30.18515.
 37. Fridovich, I. Superoxide dismutases: studies of structure and mechanism. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1976**, *74*, 530-539, doi: 10.1007/978-1-4684-3270-1_44.
 38. Hatanaka, N. et al. Selenium kinetics and changes in glutathione peroxidase activities in patients receiving long-term parenteral nutrition and effects of supplementation with selenite. *Nutrition.* **2000**, *16*, 22-26, doi: 10.1016/S0899-9007(99)00183-5.
 39. Mazur-Zielińska, H.; Zieliński, M.; Ł. Pilarz, Ł.; Karbowska, D.; E. Birkner, E. Całkowita pojemność antyoksydacyjna (TAC) i całkowity status oksydacyjny (TOS) u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów - doniesienie wstępne. *Pediatr. Pol.* **2015**, *90*, 459-463, doi: 10.1016/j.pepo.2015.08.003.
 40. Katerji, M.; Filippova, M.; Duerksen-Hughes, P. Approaches and methods to measure oxidative stress in clinical samples: Research applications in the cancer field. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2019**, Art. No.:1279250, doi: 10.1155/2019/1279250.
 41. Abuja, P. M.; Albertini, R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clin. Chim. Acta.* **2001**, *306*, 1-17, doi: 10.1016/S0009-8981(01)00393-X.
 42. Luo, M.; Fernandez-Estivariz, C.; Jones, D.P.; Accardi, C.R.; Alteheld, B.; Bazargan N. et al. Depletion of plasma antioxidants in surgical intensive care unit patients requiring parenteral feeding: effects of parenteral nutrition with or without alanyl-glutamine dipeptide supplementation. *Nutrition*, **2008**, *24*, 37-44, doi: 10.1016/j.nut.2007.10.004.
 43. Chessex, P.; Harrison, A.; Khashu, M.; Lavoie, J.C. In Preterm Neonates, is the Risk of Developing Bronchopulmonary from Exposure to Ambient Light? *J. Pediatr.* **2007**, *151*, 213-214, doi: 10.1016/j.jpeds.2007.04.029 213.
 44. Boisramé-helms, J.; Toti, F.; Hasselmann, M.; Meziani, F. Lipid emulsions for parenteral nutrition in critical illness. *Prog. Lipid. Res.* **2015**, *60*, 1-16, doi:10.1016/j.plipres.2015.08.002.

45. Agostoni, C.; Bruzzese, M. G. Fatty acids: their biochemical and functional classification. *Pediatr. Med. Chir.* **2022**, *14*, 473-479.
46. Calder, P. C.; Jensen, G. L.; Koletzko, B. V.; P. Singer, P.; Wanten, G.J.A. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions. *Intensive Care Med.* **2010**, *36*, 735-749, doi: 10.1007/s00134-009-1744-5.
47. De Caterina, R. n-3 fatty acids in cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* **2011**, *364*, 2439-2450, doi: 10.1056/NEJMRA1008153.
48. L. Pironi, L.; Agostini, F.; Guidetti, M. Intravenous lipids in home parenteral nutrition. *World Rev. Nutr. Diet.* **2015**, *112*, 141-149, doi: 10.1159/000365608.
49. Guidetti, M.; Sforzini, A.; Bersani, G.; Corsini, C.; Grossi, G.; Zolezzi, C. et al. Vitamin A and Vitamin E Isoforms Stability and Peroxidation Potential of All-In-One Admixtures for Parenteral Nutrition. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* **2008**, *78*, 156-166, doi: 10.1024/0300-9831.78.3.156.
50. Rogulska, J.; Osowska, S.; Zawada, K.; Giebuttowicz, J. Effect of different amino acid solutions on the oxidative stability of three different lipid emulsions in all-in-one admixtures. *J. Parenter. Enteral Nutr.* **2023**, 1-8, doi: 10.1002/JPEN.2511.
51. Pironi, L.; Guidetti, M.; Zolezzi, C.; Fasano, M.C.; Paganelli, F.; Merli, C. et al. Peroxidation potential of lipid emulsions after compounding in all-in-one solutions. *Nutrition* **2003**, *19*, 784-788, 2003, doi: 10.1016/S0899-9007(03)00099-6.
52. Zaloga, G. P. Narrative review of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation upon immune functions, resolution molecules and lipid peroxidation. *Nutrients* **2021**, *13*, Art. No.: 662 doi: 10.3390/nu13020662.
53. Milne, G. L.; Yin, H.; Brooks, J. D.; Sanchez, S.; Jackson Roberts, L.; Morrow, J. D. Quantification of F2-Isoprostanes in Biological Fluids and Tissues as a Measure of Oxidant Stress. *Meth.Enzymol.* **2007**, *433*, 113-126, doi: 10.1016/S0076-6879(07)33006-1.
54. Miller, E.; Morel, A.; Saso, L.; Saluk, J. Isoprostanes and neuroprostanes as biomarkers of oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2014**, Art. No.: 360438, doi: 10.1155/2014/572491.
55. Song, W.L. et al. Novel Eicosapentaenoic Acid-derived F 3-isoprostanes as Biomarkers of Lipid Peroxidation, *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 23636-23643, doi: 10.1074/jbc.M109.024075.
56. Moore, K.; Roberts, L.J.; Measurement of Lipid Peroxidation. *Free Radic. Res.* **2009**, *28*, 659-671, doi: 10.3109/10715769809065821
57. Kadiiska, M.B.; Gladen, B.C.; Baird, D.D.; Germolec, D.; Graham L.B.; Parker, C.E.; et al. Biomarkers of Oxidative Stress Study II. Are oxidation products of lipids, proteins, and DNA markers of CCl4 poisoning? *Free Rad. Biol. Med.* **2005**, *38*, 698-710, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.09.017
58. Oliveira-Filho R. S. et al. Effect of a parenteral fish-oil-containing lipid emulsion on liver lipid peroxidation and antioxidative defenses in Lewis rats. *J. Parenter. Enteral Nutr.* **2023**, *47*, 572-579, doi: 10.1002/JPEN.2492.
59. Deshpande, G.; Simmer, K.; Deshmukh, M; Mori, T. A.; Croft, K. D.; Kristensen, J. Fish oil (SMOFlipid) and olive oil lipid (clinoleic) in very preterm neonates. *J Pediatr. Gastroenterol Nutr.* **2014**, *58*, 177-182, doi: 10.1097/MPG.000000000000174.
60. Kosek, V. et al. The ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids and Oxidative Stress in Long-Term Parenteral Nutrition Dependent Adult Patients: Functional Lipidomics Approach. *Nutrients* **2020**, *12*, Art. No.: 2351.
61. Ozkan, H.; Koksall, N.; Dorum, B.A.; Kocael, F.; Ozarda, Y.; Bozyigit, C. et al. New-generation fish oil and olive oil lipid for prevention of oxidative damage in preterm infants: Single center clinical trial at university hospital in Turkey. *Pediatr. Int.*, **2019**, *61*, 388-392, doi: 10.1111/ped.13798.
62. Hasanoğlu, A.; Dalgiç, N.; Tümer, L.; Atalay, Y.; Cinasal, G.; Biberoglu, G. et al. Free oxygen radical-induced lipid peroxidation and antioxidant in infants receiving total parenteral nutrition. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **2005**, *73*, 99-102, doi: 10.1016/j.plefa.2005.04.015.
63. Yildizdas, H.Y.; Poyraz, B.; Atli, G.; Sertdemir, Y.; Mert, K.; Ozlu, F. et al. et al. Effects of two different lipid emulsions on antioxidant status, lipid peroxidation and parenteral nutrition-related cholestasis in premature babies, a randomized-controlled study. *Pediatr. Neonatol.* **2019**, *60*, 359-367, doi: 10.1016/j.pedneo.2018.07.012.
64. Rogulska, J.; Osowska, S., Kunecki, M.; Sobocki, J.; Ładażyński, P.; Giebuttowicz, J. Antioxidant balance in plasma of patients on home parenteral nutrition: A pilot study comparing three different lipid emulsions. *Clin. Nutr.* **2021**, *40*, 3950-3958, doi: 10.1016/j.clnu.2021.04.006.