

# КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ПОДАГРОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н.Н. Кушнаренко\*, А.В. Говорин

Читинская государственная медицинская академия. 672010, Чита, ул. Горького, д. 39а

**Клиническое значение изменений жирных кислот у больных первичной подагрой с артериальной гипертензией**

Н.Н. Кушнаренко\*, А.В. Говорин

Читинская государственная медицинская академия. 672010, Чита, ул. Горького, д. 39а

**Цель.** Изучить уровень незатерифицированных жирных кислот (НЭЖК), показатели адениловых нуклеотидов крови и жирно-кислотный состав липидов мембран эритроцитов у больных первичной подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии (АГ).

**Материал и методы.** В исследование включены 175 мужчин с первичной подагрой. На основании показателей суточного мониторирования артериального давления (АД) в 1-ю группу были включены 74 мужчины с нормальным АД, и во 2-ю группу — 101 мужчина с АГ. Контрольная группа состояла из 29 здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту. Всем пациентам определяли уровень мочевой кислоты, общий уровень НЭЖК, глицерол в крови. В эритроцитах определяли уровень адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ и АМФ). В липидах эритроцитарных мембран определяли концентрации высших жирных кислот: миристиновой (C14:0), пальмитиновой (C16:0), стеариновой (C18:0), пентадекановой (C15:0), гептадекановой (C17:0), пентадеценовой (C15:1), гептадеценовой (C17:1), пальмитоолеиновой (C16:1), олеиновой (C18:1), линолевой (C18:2ω6), α-линоленовой (C18:3ω3), γ-линоленовой (C18:3ω6), дигомо-γ-линоленовой (C20:3ω6), арахидоновой (C20:4ω6), эйкозопентаэной (C20:5ω3) и докозопентаэной (C22:5ω3).

**Результаты.** У пациентов с АГ выявлено более существенное увеличение содержания НЭЖК в крови, сдвиг в системе АТФ-АДФ-АМФ, а также увеличение коэффициента НЭЖК/АТФ в 2,2 и 3,7 раза по сравнению с 1-й и контрольной группами. Изменения жирнокислотного состава липидов мембран эритроцитов у больных первичной подагрой и АГ характеризуются увеличением содержания насыщенных жирных кислот и уменьшением ненасыщенных жирных кислот, при этом в пуле ненасыщенных кислот увеличено содержание моноеновых и значительно снижено содержание полиеновых кислот. Выявлено, что в пуле полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) отмечается значимое снижение количества ω-3 ПНЖК в 1,3 и 2,5 раза по сравнению с 1-й и контрольной группами, количество же ω-6 ПНЖК изменяется разнонаправленно: относительное содержание γ-линоленовой и дигомо-γ-линоленовой кислот увеличено, а количество арахидоната значимо снижено в 1,2 и 2,3 раза, по сравнению с 1-й и контрольной группами.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о возможной роли нарушений обмена жирных кислот в формировании АГ у больных первичной подагрой.

**Ключевые слова:** подагра, незатерифицированные жирные кислоты, адениловые нуклеотиды, фракционный состав жирных кислот, артериальная гипертензия.

**РФК 2012;8(2):190-195**

**Clinical implication of fatty acid changes in patients with primary gout associated with arterial hypertension**

N.N. Kushnarenko\*, A.V. Govorin

Chita State Medical Academy. Gorkogo ul. 39a, Chita, 672010 Russia

**Aim.** To study blood levels of non-esterified fatty acids (NEFAs) and adenyl nucleotides, and fatty acids levels in lipids of erythrocyte membranes in patients with primary gout associated with arterial hypertension (HT).

**Material and methods.** 175 male patients with primary gout were included in the study. According to 24-hour blood pressure (BP) monitoring results patients were split into two groups: 74 patients with normal BP (group 1) and 101 patients with HT (group 2). 29 healthy age-comparable subjects were included into control group. Uric acid, total NEFAs and glycerol blood levels were studied in all patients. Adenyl nucleotides (ATP, ADP and AMP) levels were determined in erythrocytes. Higher fatty acid levels were specified in lipids of erythrocyte membranes, including the following acids: myristic (C14:0), palmitic (C16:0), stearic (C18:0), pentadecanic (C15:0), heptadecanic (C17:0), pentadecenic (C15:1), heptadecenic (C17:1), palmitoleic (C16:1), oleic (C18:1), linoleic (C18:2ω6), α-linolenic (C18:3ω3), γ-linolenic (C18:3ω6), dihomo-γ-linolenic (C20:3ω6), arachidonic (C20:4ω6), eicosapentaenoic (C20:5ω3), and docosapentaenoic (C22:5ω3).

**Results and discussion.** Hypertensive patients with gout demonstrated higher NEFAs blood level and greater changes in ATP-ADP-AMP system than normotensive gout patients and healthy subjects as well as 2.2 and 3.7 times higher NEFAs/ATP ratio, respectively. In hypertensive patients with primary gout the composition of fatty acids in erythrocyte membranes lipids changed due to increase in saturated fatty acids amount and decrease in unsaturated fatty acids amount, at that monoenoic acid levels increased while polyenoic acid levels decreased in unsaturated acids composition. Hypertensive patients with gout shown 1.3 and 2.5 times less levels of ω-3 poly-unsaturated fatty acids (PUFA) than normotensive gout patients and healthy subjects, respectively. At the same time ω-6 PUFA levels changed in bidirectional manner: γ-linolenic and dihomo-γ-linolenic acids levels rose, while arachidonic acid amount was 1.2 and 2.3 times less in comparison with these in gout patients with normal BP and healthy subjects.

**Conclusion.** Study data demonstrate that fatty acid metabolic disturbances possibly contribute to HT development in patients with primary gout.

**Key words:** gout, non-esterified fatty acids, adenyl nucleotides, fatty acid fractional content, arterial hypertension.

**Rational Pharmacother. Card. 2012;8(2):190-195**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): natnikkush@rambler.ru

Результатами многочисленных клинических исследований доказано, что наличие гиперурикемии является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности [1,2]. Одним из возможных механизмов формирования сердечно-сосудистых нарушений у больных подагрой может быть нарушение обмена жирных кислот. Повышенные концентрации незатерифицированных жирных кислот (НЭЖК) оказывают многоплановое неблагоприятное воздействие на ряд метаболических процессов: разобщение окислительного фосфорилирования, тормо-

жение митохондриальных ферментов, нарушение транспортной функции мембраны (блокирование Ca<sup>2+</sup>-АТФазы саркоплазматического ретикула, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазы сарколеммы и аденин-нуклеотид-транслоказы [3], ингибирующей перенос АТФ [4]). Энергетический дефицит может вызывать ограничение транспортно-трофического обеспечения сосудистой стенки, итогом которого является развитие артериальной гипертензии (АГ) [5]. Эссенциальные полиненасыщенные ЖК (ПНЖК) являются субстратом для синтеза про- или противовоспалительных эйкозаноидов — простагланцинов [6]. Такие простагланцины расслабляют гладкомышечные клетки стенок артерий и проявляют гипотензивное действие в пределах нормального интервала артериального давления (АД) [7]. При дефиците ПНЖК клетки вынуждены синтезировать эйкозаноиды из эндогенной ω-9 дигомо-γ-линоленовой кис-

*Сведения об авторах:*

**Кушнаренко Наталья Николаевна** — к.м.н., заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Читинская ГМА

**Говорин Анатолий Васильевич** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, Читинская ГМА

лоты. Такие  $\omega$ -9 простаглицлины активируют сокращение гладкомышечных клеток, инициируют гиперагрегацию тромбоцитов и активируют воспаление независимо от его этиологии [8]. Таким образом, дисбаланс жирных кислот играет важную роль в формировании АГ и атеросклероза. Между тем, исследований, посвященных изучению изменений уровня и состава ЖК, состояния системы АТФ-АДФ-АМФ в крови у больных первичной подагрой в зависимости от наличия АГ, в литературе нет.

В связи с этим цель нашего исследования была такова: изучение уровня жирных кислот, жирно-кислотного состава липидов мембран эритроцитов и показателей адениловых нуклеотидов в крови у больных первичной подагрой в зависимости от наличия АГ.

## Материалы и методы.

В настоящей работе проанализированы результаты обследования 175 мужчин с первичной подагрой. Диагноз подагры выставлен на основании классификационных критериев по Wallace S.L. (1977) [9]. Критерии исключения: дебют артериальной гипертензии до возникновения подагрического артрита, сосудистые заболевания головного мозга, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ожирение при индексе массы тела более 40 кг/м<sup>2</sup>, ряд соматических и эндокринных заболеваний в стадии декомпенсации, терапия аллопуринолом и нестероидными противовоспалительными препаратами. Всем пациентам проводилось стандартное общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) осуществляли с помощью аппарата «ABPM» фирмы «Meditech» (Венгрия) с использованием программного обеспечения Medibase. Средняя длительность мониторирования составила 23,3±1,03 ч. Оценка данных, полученных при СМАД, проводили согласно рекомендациям Канадского общества по АГ [10]. На основании показателей СМАД пациенты с первичной подагрой были разделены на группу с нормальным АД (группа 1) и с АГ (группа 2).

Уровень мочевой кислоты (МК) сыворотки крови определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой («HUMAN», Германия). В плазме крови определяли общий уровень НЭЖК с использованием колориметрического метода определения медных солей [11]. Уровень глицерола в сыворотке крови определяли методом ферментативного фотометрического теста с глицерол-3-фосфатоксидазой [11]. Эритроциты крови служили объектом исследования уровней АТФ [12], АДФ и АМФ [13]. Для изучения фракционного состава высших ЖК в мембранах эритроцитов использовали метод газовой хроматографии на газовом хроматографе «Кристалл 2000М» (Россия) с плазменно-ионизационным

детектором. Расчет, идентификацию пиков проводили с помощью программно-аппаратного комплекса «Analytica for Windows». Определяли концентрации следующих высших ЖК: миристиновой (C14:0), пальмитиновой (C16:0), стеариновой (C18:0), пентадекановой (C15:0), гептадекановой (C17:0), пентадеценовой (C15:1), гептадеценовой (C17:1), пальмитоолеиновой (C16:1), олеиновой (C18:1), линолевой (C18:2 $\omega$ 6),  $\alpha$ -линоленовой (C18:3 $\omega$ 3),  $\gamma$ -линоленовой (C18:3 $\omega$ 6), дигомо- $\gamma$ -линоленовой (C20:3 $\omega$ 6), арахидоновой (C20:4 $\omega$ 6), эйкозапентаеновой (C20:5 $\omega$ 3) и докозапентаеновой (C22:5 $\omega$ 3) кислот. Интегральным показателем изменений в ряду жирных кислот является индекс ненасыщенности (ИН), рассчитанный как сумма произведений количества двойных связей в каждой ЖК на ее относительное процентное содержание [14].

Контрольная группа состояла из 29 здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту.

Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в дальнейшем в анализе применялись методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы межквартильного интервала. Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты

При сравнении клинических особенностей больных первичной подагрой с нормальным АД (группа 1;  $n=74$ ) и с АГ (группа 2;  $n=101$ ) оказалось, что пациенты 2 группы отличались более длительным течением подагры, имели более высокий уровень МК сыворотки крови по сравнению с пациентами 1 группы. Количество вовлеченных в воспалительный процесс суставов у пациентов 2 группы превышало количество таковых у больных 1 группы. Пациенты 2 группы в течение последнего года наблюдения чаще демонстрировали атаки подагрического артрита и выраженность болевого синдрома, оцениваемого по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по сравнению с 1 группой (табл. 1).

У больных первичной подагрой было обнаружено повышение уровня НЭЖК в сыворотке крови (табл. 2). При этом содержание НЭЖК у больных 2-й группы составило 158%, группы 1 – 128%, по отношению к показателю контрольной группы. Уровень глицерола в крови был наиболее низким у больных 2 группы, отличаясь от аналогичного параметра контрольной группы и у пациентов 1 группы: на 41% и 24%, соответственно. Максимальное значение коэффициента НЭЖК/глицерол

Таблица 1. Клиническая характеристика больных первичной подагрой

| Показатель                        | 1-я группа (n=74)       | 2-я группа (n=101)       |
|-----------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Длительность заболевания, лет     | 3,0<br>[2,0; 4,0]       | 8,0<br>[5,0; 15,0]*      |
| Количество поражённых суставов, п | 2,0<br>[1,0; 2,0]       | 5,0<br>[2,0; 7,0]*       |
| Количество атак в год, п          | 2,0<br>[0,5; 2,0]       | 3,0<br>[2,0; 7,0]*       |
| Уровень мочевой кислоты, мкмоль/л | 476,0<br>[426,0; 514,0] | 522,0<br>[464,0; 610,0]* |
| Интенсивность боли по ВАШ, мм     | 38,5<br>[33,5; 47,0]    | 44,5<br>[37,0; 55,0]*    |

Здесь и в последующих таблицах данные представлены в виде медианы, в квадратных скобках — значения 1-го и 3-го квартилей

отмечено у больных 2 группы и превышало таковой в контрольной и 1 группах соответственно в 2,9 и 1,8 раза. Показатели АТФ и АДФ в эритроцитах крови у всех больных подагрой были снижены по сравнению с контрольной группой. Так, у мужчин 1-й группы АТФ уменьшалось в 1,3 раза, а у пациентов 2-й — в 2,1 раза по сравнению с контролем. В свою очередь, показатели АТФ у больных с наличием АГ снижались на 37% по сравнению с группой нормотоников. Уровень АДФ в эритроцитах крови пациентов с подагрой в 1-й и во 2-й группах также был снижен на 16% и 23%, соответственно, при этом внутри исследуемых групп была выявлена статистически значимая разница. Содержание АМФ в эритроцитах крови у больных подагрой с АГ и нормотоников превышал показатель контрольной группы на 29% и 112%, соответственно, при этом выявлены статистически значимые различия среди исследуемых групп. Коэффициент НЭЖК/АТФ увеличивался в 3,7 раза у пациентов с АГ и в 1,6 раза у нормотоников по сравнению с группой здоровых лиц. При этом показатель НЭЖК/АТФ пациентов 2-й группы в 2,3 раза превышал таковой у больных без АГ.

При изучении жирнокислотного состава эритроцитарных мембран установлено, что общее содержание насыщенных ЖК у больных первичной подагрой, стра-

дающих АГ, достоверно превышало показатели пациентов с нормальным АД (табл. 3). Установлено, что в группе мужчин, страдающих первичной подагрой в сочетании с АГ по сравнению со здоровыми лицами повышено содержание пальмитиновой и стеариновой кислот (на 15%), миристиновой кислоты (на 25%), пентадекановой и гептадекановой кислот в 2,5 раза; при этом содержание стеариновой кислоты было выше на 10%, а уровень миристиновой кислоты был, напротив, на 11% ниже таковых показателей в группе нормотензивных пациентов. Установлено понижение общего содержания ненасыщенных ЖК у больных первичной подагрой, при этом, наиболее глубокие сдвиги были выявлены у пациентов с АГ. Концентрация мононенасыщенных кислот у больных первичной подагрой в сочетании с АГ была в среднем на 15% выше, а ПНЖК — значительно снижена (в среднем в 1,5 раза) по сравнению с группой здоровых лиц. Коэффициент отношения насыщенных кислот к ненасыщенным был на 38% выше, а отношение полиненасыщенных кислот к мононенасыщенным составило 58,9% по сравнению с группой здоровых лиц. В пуле мононенасыщенных кислот у больных первичной подагрой в сочетании с АГ выявлены разнонаправленные сдвиги: установлено повышение уровня пентадеценной (на 45%), гептадеценной (на 18%) и олеиновой (на 19%) кислот и значительное снижение уровня пальмитолеиновой (на 75%) по сравнению с мужчинами контрольной группы. Наиболее выраженные сдвиги у больных первичной подагрой в зависимости от наличия АГ зарегистрированы в пуле полиненасыщенных ЖК. Суммарное количество  $\omega$ -3 полиненасыщенных ЖК у больных первичной подагрой в сочетании с АГ было в 2,5 раза ниже, чем у здоровых, а по сравнению с лицами, имеющими нормальное АД — в 1,3 раза ниже. При изучении относительного содержания отдельных ненасыщенных ЖК были выявлены различия между группами пациентов практически по каждой кислоте. Особое внимание обращает на себя снижение концентрации  $\alpha$ -линоленовой кислоты: содержание ее снижено в 3,2 раза по сравнению с группой здоровых лиц и на 13% от уровня, зафик-

Таблица 2. Содержание НЭЖК и адениловых нуклеотидов в крови больных первичной подагрой в зависимости от наличия АГ

| Показатель             | Контрольная группа (n=29) | 1-я группа (n=74)         | 2-я группа (n=101)         |
|------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| НЭЖК, мкмоль/л         | 456,27 [409,35; 488,78]   | 560,26** [540,63; 576,34] | 718,57*** [608,82; 880,03] |
| Глицерол, мкг/дл       | 3,44 [2,89; 3,96]         | 2,67** [2,23; 3,17]       | 2,02*** [1,79; 2,23]       |
| НЭЖК/глицерол, усл.ед. | 131,59 [119,14; 149,28]   | 208,71** [174,30; 267,35] | 374,60*** [266,81; 449,94] |
| АТФ, ммоль/л           | 1,88 [1,72; 1,96]         | 1,45** [1,33; 1,54]       | 0,91*** [0,71; 0,99]       |
| АДФ, ммоль/л           | 1,16 [1,04; 1,24]         | 0,98** [0,87; 1,14]       | 0,88*** [0,78; 0,95]       |
| АМФ, ммоль/л           | 0,94 [0,76; 0,97]         | 1,21** [0,88; 1,26]       | 1,99*** [1,59; 2,33]       |
| НЭЖК/АТФ, ед           | 237,04 [216,35; 273,26]   | 389,90** [351,42; 459,08] | 880,03*** [652,19; 984,08] |

\*\*p<0,01 по сравнению с контрольной группой; \*\*\*p<0,01 по сравнению с 1-й группой

Таблица 3. Жирнокислотный состав липидов эритроцитарных мембран у больных первичной подагрой в зависимости от наличия АГ

| Показатель                    | Контрольная группа (n=29) | 1-я группа (n=74)        | 2-я группа (n=101)        |
|-------------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| C14:0, %                      | 1,13 [1,03; 1,25]         | 1,51* [1,22; 1,94]       | 1,41** [1,07; 1,53]       |
| C15:0, %                      | 0,52 [0,50; 0,66]         | 1,33* [1,19; 2,23]       | 1,29* [1,17; 2,17]        |
| C15:1, %                      | 0,90 [0,67; 1,12]         | 1,47* [1,04; 1,65]       | 1,30** [1,04; 1,59]       |
| C16:0, %                      | 24,86 [22,38; 25,60]      | 26,48* [24,06; 29,06]    | 28,44* [26,07; 30,00]     |
| C16:1, %                      | 3,18 [2,20; 3,54]         | 2,40* [1,82; 3,65]       | 2,45* [1,85; 3,47]        |
| C17:0, %                      | 0,54 [0,31; 0,63]         | 1,37* [1,20; 1,56]       | 1,36* [1,14; 1,44]        |
| C17:1, %                      | 0,94 [0,69; 1,04]         | 1,26* [0,79; 1,63]       | 1,11*** [0,79; 1,41]      |
| C18:0, %                      | 15,94 [14,25; 16,50]      | 16,79* [15,69; 18,25]    | 18,40*** [16,80; 19,58]   |
| C18:1, %                      | 15,57 [14,71; 17,09]      | 16,90* [15,08; 18,16]    | 18,52*** [17,06; 19,71]   |
| C18:2ω6, %                    | 10,30 [9,98; 10,47]       | 9,98 [9,00; 11,47]       | 10,07 [9,37; 11,20]       |
| C18:3ω3, %                    | 3,94 [3,39; 4,39]         | 1,39* [1,18; 2,18]       | 1,23** [1,18; 1,34]       |
| C18:3ω6, %                    | 1,05 [0,78; 1,70]         | 2,22* [1,57; 2,94]       | 1,85** [1,56; 2,57]       |
| C20:3ω6, %                    | 1,01 [0,79; 1,08]         | 2,02* [1,48; 2,82]       | 2,55*** [2,23; 3,01]      |
| C20:4ω6, %                    | 10,08 [9,25; 11,05]       | 5,14* [4,20; 6,54]       | 4,25*** [3,40; 4,70]      |
| C20:5ω3, %                    | 4,23 [3,97; 5,14]         | 3,14* [2,47; 4,06]       | 2,97*** [2,44; 3,61]      |
| C22:5ω3, %                    | 6,18 [3,83; 7,97]         | 2,89* [2,18; 4,69]       | 2,18*** [1,54; 2,52]      |
| Σ насыщенных кислот           | 42,51 [40,25; 43,95]      | 48,21* [45,58; 50,13]    | 50,71*** [48,78; 52,64]   |
| Σ ненасыщенных кислот         | 57,49 [55,93; 59,75]      | 51,87* [49,87; 54,42]    | 49,29** [47,36; 51,55]    |
| Σ моноеновых кислот           | 20,59 [19,11; 21,68]      | 21,94* [20,95; 23,41]    | 23,57** [21,95; 25,19]    |
| Σ полиеновых кислот           | 37,64 [35,45; 39,46]      | 29,83* [27,03; 33,04]    | 25,12*** [23,77; 27,36]   |
| Σ ω-3 кислот                  | 15,09 [13,42; 16,33]      | 8,04* [6,96; 11,06]      | 6,08*** [5,48; 7,14]      |
| Σ ω-6 кислот                  | 22,38 [21,26; 23,29]      | 19,95* [17,87; 22,25]    | 19,02** [17,88; 20,32]    |
| Насыщенные/ ненасыщенные, ед. | 0,74 [0,67; 0,78]         | 0,93* [0,83; 1,00]       | 1,02** [0,94; 1,11]       |
| Полиеновые/ моноеновые, ед.   | 1,80 [1,70; 2,01]         | 1,34* [1,16; 1,56]       | 1,06*** [0,97; 1,17]      |
| ω3/ω6, ед.                    | 0,66 [0,57; 0,73]         | 0,43* [0,33; 0,63]       | 0,33*** [0,28; 0,38]      |
| Индекс ненасыщенности, ед.    | 154,02 [146,33; 165,85]   | 121,31* [110,63; 134,52] | 102,83*** [98,56; 110,63] |

\* p<0,05 по сравнению с контрольной группой; †p<0,05, ††p<0,01 по сравнению с 1-й группой

сированного у нормотензивных лиц. Выявлено значительное снижение уровней эйкозапентаеновой (в 1,4 раза) и докозапентаеновой (в 2,8 раза) кислот у больных первичной подагрой в сочетании с АГ по сравнению со здоровыми лицами. Содержание арахидоновой кислоты у больных первичной подагрой с АГ было снижено значительно: в 2,3 раза ниже, чем в контроле и в 1,2 раза по сравнению с мужчинами с нормальным АД. Концентрация γ-линоленовой и дигомо-γ-линоленовой кислот превышала в 1,7 раза и в 2,5 раза показатели здоровых, при этом концентрация γ-линоленовой кислоты была ниже в 1,2 раза, а дигомо-γ-линоленовой кислоты — в 1,3 раза выше по сравнению с больными первичной подагрой с нормальным АД. Коэффициент, характеризующий соотношение ω-3 и ω-6 ПНЖК у больных первичной подагрой с АГ снижался значительно: в 2 раза по сравнению с показателями больных с нормальным АД. ИН у больных первичной подагрой в сочетании с АГ был снижен в 1,5 раза по сравнению со здоровыми и в 1,2 раза по сравнению с больными подагрой с нормальным АД.

## Обсуждение

В настоящее время большой интерес представляет изучение энергетического и субстратного метаболизма миокарда при поражении сердца, обусловленных нарушением пуринового обмена, а также роли его нарушений в развитии АГ.

При изучении энергетического метаболизма у пациентов с первичной подагрой выявлены нарушения в обмене адениловых нуклеотидов эритроцитов, при этом наиболее глубокие сдвиги в субстратном и энергетическом метаболизме отмечаются при сочетании подагры с АГ. Хорошо известно, что энергетика миокарда напрямую связана с его субстратным метаболизмом. В норме основным источником энергии в миокарде, обеспечивающим большое количество свободных макроэргов, являются жирные кислоты, покрывающие 60-70% потребности миокарда в энергии [15]. Нами установлено, что у мужчин с первичной подагрой развивается синдром нарушения утилизации миокардом жирных кислот, описанный ранее при различных формах ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности [5]. Это выражается в увеличении содержания

НЭЖК и снижении уровня глицерола в сыворотке крови с нарастанием коэффициента НЭЖК/глицерол. Максимальное значение коэффициента НЭЖК/глицерол выявлено у больных первичной подагрой в сочетании с АГ, которое превышало в 2,9 и 1,8 раза соотношение НЭЖК/глицерол у здоровых мужчин и пациентов с подагрой с нормальным АД. У наших пациентов выявлено снижение содержания АТФ, АДФ в эритроцитах, при одновременном увеличении концентрации АМФ. Выраженные сдвиги в системе АТФ-АДФ-АМФ, характеризующиеся снижением содержания АТФ, повышением в крови концентрации свободных жирных кислот (СЖК) и коэффициента НЭЖК/АТФ, по которому можно косвенно судить о скорости окисления жирных кислот в миокарде, выявлены у пациентов с первичной подагрой в сочетании с артериальной гипертензией. При подагрическом артрите кристаллы моноурата натрия фагоцитируются моноцитами и нейтрофилами, что приводит к мощному воспалительному ответу со стороны синовиальной оболочки суставов с выработкой широкого спектра провоспалительных медиаторов — цитокинов, лейкотриенов, простагландинов, супероксидных кислородных радикалов, системы комплемента, которые играют важнейшую роль в повреждении тканей [16]. В условиях хронического системного воспаления, гипоксии отмечается повышение катаболизма глюкозы, вследствие чего повышается расход АТФ. Для энергетического восполнения активируется анаэробный гликолиз, которого недостаточно для адекватного энергообеспечения. В таком случае, когда АТФ утилизируется быстро, имеется возможность поддержания её концентрации с помощью аденилаткиназы, катализирующей реакцию образования АТФ и АМФ из двух молекул АДФ. Следовательно, повышение уровня АМФ является своеобразной информацией о гипоэнергетическом состоянии [7]. О темпах утилизации СЖК можно судить по соотношению СЖК/глицерин [5]. Избыток жирных кислот вызывает ряд неблагоприятных эффектов, а именно — повышение потребления миокардом кислорода, разобщение окислительного фосфорилирования, торможение митохондриальных ферментов и снижение скорости энергообеспечения мышечного сокращения [7]. Избыточное встраивание свободных жирных кислот в мембраны клеток, возникающее при повышении содержания жирных кислот в крови, нарушает их структуру и формирует состояние дисфункции эндотелия, которая лежит в основе развития АГ у данной категории пациентов.

Учитывая имеющиеся в литературе сведения о роли изменений жирнокислотного состава липидов крови в патогенезе кардиогемодинамических нарушений при ряде заболеваний [14], мы оценили жирнокислотный состав липидов эритроцитарных мембран у па-

циентов как с нормальным АД, так и в сочетании с АГ.

Изменения жирнокислотного состава липидов мембран эритроцитов у больных первичной подагрой характеризуются увеличением содержания насыщенных жирных кислот и уменьшением ненасыщенных жирных кислот, при этом в пуле ненасыщенных кислот увеличено содержание моноеновых и значительно снижено содержание полиеновых кислот. Выявлено, что в пуле ПНЖК отмечается значительное снижение количества  $\omega$ -3 ПНЖК, количество же  $\omega$ -6 ПНЖК изменяется разнонаправлено: относительное содержание  $\gamma$ -линоленовой и дигомо- $\gamma$ -линоленовой кислот увеличено, а количество арахидоната значительно снижено в сравнении с нормотониками и здоровыми мужчинами.

Возможно, дефицит определенных классов ПНЖК объясняется их использованием в качестве субстратов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которое, как нами было показано, интенсифицировано у пациентов с первичной подагрой [17]. В наибольшей степени в качестве субстратов ПОЛ используются ПНЖК фосфолипидов клеточных (в том числе и эритроцитарных) мембран, поэтому именно в липидах эритроцитарных мембран имеет место значительное снижение практически всех ПНЖК (линолевой, арахидоновой,  $\alpha$ -линоленовой, эйкозапентаеновой, докозапентаеновой кислот). Результатом дисбаланса содержания ПНЖК является увеличение относительного содержания дигомо- $\gamma$ -линоленовой ( $\omega$ -9) жирной кислоты, что подтверждено в нашем исследовании. В условиях дефицита  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 кислот  $\omega$ -9 ПНЖК служат источником нефизиологичных  $\omega$ -9 эйкозаноидов, которые активируют сокращение гладкомышечных клеток, инициируют воспаление, способствуя прогрессированию артериальной гипертензии [18].

## Заключение

Таким образом, у пациентов с первичной подагрой зафиксированы существенные сдвиги в состоянии субстратного и энергетического метаболизма, изменения жирнокислотного состава мембран эритроцитов независимо от наличия или отсутствия АГ. Наличие АГ у больных, страдающих первичной подагрой, утяжеляет клиническое течение заболевания и усугубляет нарушения жирнокислотного статуса, которые могут вносить существенные изменения в формирование сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных. Проведенное исследование обосновывает применение статинов у данной категории больных, так как эти препараты способны вмешиваться в метаболизм ЖК.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

## Литература

1. Niskanen L.K., Laaksonen D.E., Nyyssonen K. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2004;164:1546.
2. Fang J., Alderman M. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA* 2000;283:2404–10.
3. Sergienko I.V., Kucharchuk V.V., Gabrusenco S.A. et al. Assessment of mildronat combined therapy effect on lipid spector inflammatory factors and endothelium function in patients with ischemic heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2007;3(3):10–4. Russian (Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Габрусенко С.А. и др. Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью. *РФК* 2007;3(3):10–4).
4. Tsvetkova M.V., Khirmanov V.N., Zybyna N.N. Significance of non-etherificated fatty acids in pathogenesis of cardiovascular diseases. *Arterial'naya Gipertenziya* 2010;16(1):93–103. Russian (Цветкова М.В., Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н. Роль неэстерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Артериальная гипертензия* 2010; 16(1):93–103).
5. Govorin A.V. Non-coronagenic myocardial damages. *Novosibirsk: Nuka*; 2010. Russian (Говорин А.В. Некоронарогенные поражения миокарда. Новосибирск: Наука; 2010).
6. Titov V.N. Role of intercellular body environment in pathogenesis of clinical arterial hypertension. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal* 2007;4(66):71–82. Russian (Титов В.Н. Значение межклеточной среды организма в патогенезе клинических форм артериальной гипертензии. *Российский Кардиологический Журнал* 2007;4(66):71–82).
7. Titov V.N., Dugin S.F., Dmitriev V.A. et al. Essential polienoic fatty acids and arterial hypertension. Mechanism of physiologic influence. *Klinicheskaya i Laboratornaya Diagnostika* 2006;11:3–12. Russian (Титов В.Н., Дугин С.Ф., Дмитриев В.А. и др. Эссенциальные полиеновые жирные кислоты и артериальное давление. Механизмы физиологического влияния. *Клиническая и Лабораторная Диагностика* 2006;11:3–12).
8. Titov V.N., Krylin V.V., Shiryayeva Yu.K. Atherosclerosis prevention. Dietary excess of palmitic acids – cause of hypercholesterolemia, inflammatory syndrome, myocyte resistance to insulin and apoptosis. *Klinicheskaya i Laboratornaya Diagnostika* 2011;2:4–15. Russian (Титов В.Н., Крылин В.В., Ширяева Ю.К. Профилактика атеросклероза. Избыток в пище пальмитиновой кислоты – причина гиперхолестеринемии, синдрома воспаления, резистентности миоцитов к инсулину и апоптоза. *Клиническая лабораторная диагностика* 2011;2:4–15).
9. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977;20:895–900.
10. Myers M.G., Haynes R.B., Rabkin S.W. Canadian hypertension society guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypert* 1999;11:1149–57.
11. Prokhorov M.Yu., Tiunov M.P., Sakalys D.A. Simple colorimetric micromethod of free fatty acid assessment. *Laboratornoe Delo* 1977; (9):535–6. Russian (Прохоров М.Ю., Тиунов М.П., Шакалис Д.А. Простой колориметрический микрометод определения свободных жирных кислот. *Лабораторное Дело* 1977;(9):535–6).
12. Yaverbaum P.M., Izdebskaya L.I. Techniques of ATF assessment in erythrocytes. *Laboratornoe Delo* 1986;(1):32–4. Russian (Явербаум П.М., Издебская Л.И. Методика определения АТФ в эритроцитах. *Лабораторное дело* 1986;(1):32–4).
13. Bergmeyer H.U. *Methods of enzymatic analysis*. Weinheim: Verlag Chemie; 1965.
14. Novgorodtseva T.P., Karaman Yu. K., Antonyuk M.V. et al. The role of free and esterified fatty acids in metabolic syndrome development. *Klinicheskaya Meditsina* 2009;(5):33–7. Russian (Новгородцева Т.П., Караман Ю.К., Антонюк М.В. и др. Роль свободных и эстерифицированных жирных кислот при формировании метаболического синдрома. *Клиническая Медицина* 2009;(5):33–7).
15. Zahabi A., Deschepper C.F. Long-chain fatty acids modify hypertrophic responses of cultured primary neonatal cardiomyocytes. *J Lipid Res* 2001;42(8):1325–30.
16. Schumacher H.R.Jr. Crystal-induced arthritis: an overview. *Am J Med* 1996;100:46–52.
17. Shcherbakova O.A., Govorin A.V., Kushnarenko N.N. et al. Lipoperoxidation activity and cardiohemodynamic disorders in patients with gout. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2010;(4):15–8. Russian (Щербаклова О.А., Говорин А.В., Кушнаренко Н.Н. и др. Взаимосвязь изменений в системе «ПОЛ-АОА» и кардиогемодинамических расстройств у больных первичной подагрой. *Дальневосточный медицинский журнал* 2010;(4):15–8).
18. Egan B.M., Greene E.L., Goodfriend T.L. Nonesterified fatty acids in blood pressure control and cardiovascular complications. *Curr Hypertens Rep* 2001;3(2):107–16.

Поступила: 13.02.2012

Принята в печать: 05.03.2012