

© Довгань Р.С.

УДК 616.12 008.331.1:612.08:577.115.3

**Довгань Р.С.**

## **ОБМІН ЖИРНИХ КИСЛОТ ЯК ОБ'ЄКТ ВПЛИВУ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ТА МЕТАБОЛІТНИХ ПРЕПАРАТІВ**

**Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ)**

**lizzaa@meta.ua**

Дана робота є фрагментом НДР «Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування кардіотропних препаратів», № держ. реєстрації 0111U009417.

Артеріальна гіпертензія – одне з основних захворювань серцево-судинної системи, з причиною смертності та інвалідизації населення працездатному віці. Одним з патогенетичних чинників розвитку гіпертензії і ішемічної хвороби серця є порушення обміну жирних кислот. Дисліпідемія корелює із віком та тривалістю розвитку гіпертензії, ішемічної хвороби серця і атеросклерозу. У пацієнтів похилого віку відмічається зниження окислювальної стійкості атерогенних ліпопротеїдів, активність ферментативних ланок антиоксидантної системи (супероксиддисмутази, каталази), активація ліпопероксидації, підвищенням рівня маломолекулярного діальдегіду і С-реактивного білка [8].

Зміни обміну насичених (НЖК) і ненасичених жирних кислот (ННЖК) мають багатоплановий несприятливий вплив на ряд метаболічних процесів: роз'єднання окисного фосфорилування, гальмування системи мітохондріальних ферментів, порушення транспортної функції мембрани [32,36]. Останні проявляються змінами в обміні ліпідів, атерогенних ліпопротеїдів і тригліцеридів, глюкози, активності ферментативних систем ендотеліальних і гладком'язових клітин судинної стінки.

НЖК і мононенасичена омега-9 олеїнова кислота сприяє синтезу АТФ в мітохондріальному ланцюгу β-окиснення жирних кислот, забезпечуючи 60-70% потреби міокарда в енергії. Дефіцит НЖК, зокрема пальмітинової кислоти, може викликати обмеження транспортно-трофічних забезпечення судинної стінки, підсумком якого є розвиток артеріальної гіпертензії (АГ) [19].

ПНЖК виконують в клітинах дві функції - структурну і регуляторну. Перша полягає в формуванні фосfolіпідів плазматичних мембран, а друга в синтезі ейкозаноїдів, простагліцинів і лейкотрієнів з ПНЖК. Ейкозаноїди локально регулюють функцію ендотелію [39], мають протизапальну дію, модулюють активність протеїнази С, утворення вільних радикалів і перекисне окислення ліпідів, секрецію лімфокінів і клітинну проліферацію, а також володіють антикоагулянтним і антиаритмічним впливом [26].

Такі медіатори розслаблюють гладком'язові клітини стінок артерій і проявляють гіпотензивну дію [37,38]. В клінічних дослідженнях встановлено, що у

осіб із АГ, ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності розвивається синдром порушення утилізації міокардом жирних кислот [19]. Це свідчить про те, що дисбаланс обміну жирних кислот відіграє важливу роль у формуванні АГ та атеросклерозу. Проте, кількість досліджень, присвячених вивченню змін рівня та складу ЖК в розвитку АГ є недостатньою.

В окремих клінічних спостереженнях показано диспропорцію рівня циркулюючих вільних жирних кислот, холестерину і тригліцеридів, що виражається в зниженні рівня ПНЖК і підвищенні концентрації НЖК і ліпопротеїдів високої і дуже високої щільності у хворих на ішемічну хворобу серця. При цьому автори відмічали, що маркерним показником початкової дисліпідемії є різке зростання плазматичного рівня простагліцинів і арахідонової кислоти, що є попередником ряду жирнокислотних медіаторів, запальних реакцій і впливають на енергетичні процеси клітин. Іншим маркером патобіохімічних змін жирнокислотного обміну можуть бути еритроцитарні мембрани. Саме в фосfolіпідах еритроцитарних мембран дослідники зазначають значне зниження практично всіх ПНЖК (лінолевої, арахідонової, ліноленової, ейкозапентаєнової кислоти), тому цей показник може бути використаний для визначення донозологічних дисліпідемічних розладів.

Зміни обміну фосfolіпідів клітинних мембран в першу чергу спричинені порушенням їх транспорту в клітини. НЖК надходять в клітини пасивним транспортом не у вигляді тригліцеридних фосfolіпідів, у формі вільних ЖК. Гідроліз тригліцеридів відбувається при цьому не в клітині, а в плазмі крові. Разом з тим, підвищення в крові рівня тригліцеридів є показником порушеного транспорту в клітини вільних НЖК [30, 15].

Разом з тим порушений обмін жирних кислот відмічають і в плазмі крові. У щурів з гіпертензією в плазмі крові відмічено суттєве пониження насиченості ліпідного компонента на 31,4% порівняно з показником у плазмі крові нормотензивних щурів за рахунок зменшення рівня пальмітинової кислоти на 35,3% та стеаринової на 22,4%. При цьому рівень арахідонової кислоти збільшувався на 35,9%, ННЖК на 15,8%, ПНЖК на 26,3%. Падіння рівня НЖК автори асоціювали із змінами синтезу АТФ, а зростання рівня ННЖК і ПНЖК показником інтенсифікацію окисних процесів і зміни проникності мембран. Проте результатом метаболізму арахідонової кислоти є утворення вільних радикалів, що за умов високих концентрацій може призвести до фізико-хімічних змін ліпідних мембран,

Таблиця  
Вплив антигіпертензивний препарат на ліпідний обмін

Препарати	ХС	ЛПНЩ	ЛПВЩ	ТГ	НЖК	ННЖК
Тіазинові діуретики	↔↑	↔↑	↔↑	↔↑	*	*
Петлеві діуретики	↑	↑	↔	↑	*	*
β-адреноблокатори	↔	↑	↓	↔	↑	↓
Антагоністи кальцію	↓	↓	↑	↔	↑	↓
Інгібітори АПФ	↔	↔	↔	↔	↑	↓
α-адреноблокатори	↓	↓	↔	↔	↑	↓
Елагова кислота	↓	*	*	*	↑	↓
Ω-3 ПНЖК	↓	↓	↑	↓	↓	↑

Примітка: ↓ - зниження, ↑ - підвищення, ↔ - не впливають, \* - не встановлено.

в першу чергу ендотеліальної і гладком'язової дисфункції [4,5,9]. Схожі порушення обміну жирних кислот встановлено в міокарді, печінці та нирках гіпертензивних щурів [2].

Пасивний транспорт ЖК є багатостадійним: гідроліз в крові тригліцеридів при дії ліпопротеїдліпази → звільнення в крові жирних кислот → захоплення вільних ЖК альбуміном → транспорт до клітин → вбудовування вільних ЖК в мембрану. При пасивному транспорті вбудовування ЖК в плазмалемі істотно змінює її локальний фосфоліпідний склад [15,16].

При блокаді рецепторного поглинання ЛПДНЩ, пасивний транспорт НЖК для багатьох клітин стає основним [12,25]. У мембрані такі кислоти формують локальні ділянки, через які починається пасивна дифузія одно- і двовалентних катіонів по градієнту концентрації, що порушує мембранний потенціал і транспортну функцію мембрани. Експериментальні дослідження засвідчили, що зазначені явища можуть бути одним із патогенетичних механізмів розвитку гіпертензії [28]. Проте ці процеси нажалі не розглядаються з точки зору фармакотерапії АГ, а відбувається лише корекція артеріального тиску, яка здійснюється основними класами антигіпертензивних препаратів.

При підборі антигіпертензивних препаратів рекомендується враховувати їх фармакологічні особливості:

1) метаболічні ефекти гіпотензивних препаратів на ліпідний спектр і обмін глюкози;

2) переваги і недоліки комбінованої терапії з впливом на різні ланки патогенезу АГ.

Ідеальний антигіпертензивний препарат повинен володіти доведеним впливом на кінцеві патогенетичні ланки гіпертензії, не мати негативних метаболічних ефектів (обмін глюкози, інсулінорезистентність, дисліпідемія) і володіти протекторною дією (кардіо-, нефро-, вазопротекторною) [5].

Порівняльний аналіз дії різних груп антигіпертензивних засобів на ліпідний обмін наведено в таблиці [1,2,9,14,17,18,23].

В більшості досліджень роль β-адреноблокаторів, діуретиків і антагоністів кальцію розглядається лише з точки зору антигіпертензивних засобів [14]. Однак останнім часом зростає кількість робіт, які вказують

на їх дію в якості регуляторів окисних процесів в міокарді. Встановлено, що небіволлол пригнічує перекисне окиснення ліпідів, зменшує утворення токсичного метаболіту 8-ізопростану в серці гіпертензивних щурів, модулюючи кардіопротекторну дію [23,31,34]. Результати власних досліджень засвідчили виражений позитивний фармакологічний вплив небіволлолу і периндоприлу на відновлення рівня НЖК і ННЖК в плазмі крові і міокарді щурів з АГ. Проте в деяких клінічних дослідженнях селективні β-адреноблокатори не викликали суттєвих змін ліпідного обміну, або помірний антиатерогенний вплив (небіволлол), знижуючи концентрацію тригліцеридів крові. Разом з тим метопролол і небіволлол не приводили до погіршення компенсації вуглеводного обміну, але була відмічена тенденція до збільшення рівня глюкози в плазмі натщесерце і глікозилюваного гемоглобіну, а тому їх застосування є раціональним у пацієнтів з артеріальною гіпертонією в поєднанні з цукровим діабетом [7].

В інших дослідженнях показано, що при терапії небіволлолом і метопрололом тартратом зростає рівень протизапальних цитокінів (інтерлейкін-10) та відновлення параметрів окиснення ліпідів і білків плазми крові [6]. Таким чином, β-адреноблокатори мають не лише антигіпертензивний ефект, але метаболітну і опосередковану органопротекторну дію.

Антагоністи кальцію (ніфедипін) крім антигіпертензивного впливу гальмують процеси атерогенезу за рахунок корекції ендотеліальної дисфункції, активації антиоксидантних механізмів, пригнічуючи порушення вуглеводного і жирнокислотного обміну [21,29]. Відомо вплив ніфедипіну на атерогенність плазми крові шляхом зниження рівня ЛПНЩ, ЛПДНЩ і підвищення вмісту ЛПВЩ [20]. Антиоксидантні властивості антагоністів кальцію сприяють корекції ендотеліальної дисфункції за допомогою збільшення рівня оксиду азоту (NO), активації антиоксидантних ферментативних систем, що зменшує перекисне окиснення жирних кислот [13]. Отримані дані вказують на позитивний метаболітний ефект антагоністів кальцію, що дозволяє використовувати їх для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією при метаболічному синдромі.

Інгібітори АПФ проявляють позитивну дію щодо нормалізації жирнокислотного обміну плазми крові. Так, ангіолін і квінаприл збільшували вміст НЖК (міристинової, пальмітинової, стеаринової) і знижували ННЖК (арахідонової), що корелювало з антиоксидантними та кардіопротекторними показниками відновлення [9]. Аналогічний вплив здійснювали антагоністи рецепторів ангіотензину (ірбесартан) [10]. В свою чергу антагоністи кальцієвих каналів не впливали на жирнокислотний обмін міокарду, а в комбінації із кверцетином мали достовірний вплив щодо ізольованого використання цих препаратів [18].

Клінічні дослідження підтвердили позитивний результат впливу омега-3 ПНЖК на ліпідний спектр у гіпертензивних пацієнтів та ефективність застосуванні адреноблокаторів, інгібіторів АПФ і статинів. Короткострокове застосування омега-3 ПНЖК у хворих із ішемічною хворобою серця призводить до підвищення

концентрації основних ПНЖК (екозапентаєнової і докозагексаєнової), при цьому концентрація НЖК і атерогенних ліпопротеїнів (тригліцеридів, холестерину, ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності) знижується [1,35].

В експериментальних дослідженнях встановлено дія елагової кислоти на відновлення обміну ЖК у гіпертензивних щурів лінії HISAГ [3]. Вплив елагової кислоти на міокард розглядається в спектрі її антиоксидантних властивостей і природного антиоксиданта. Елагова кислота є активним акцептором різних видів активних форм кисню, а також впливає на активність ферментативних антиоксидантних систем (гемоксигеназу, НАДН-дегідрогеназу, рівень глутатіону) кардіоміоцитів [24,27,33], забезпечує інгібуючий вплив на 3-гідрокси-3-метилглутарил-CoA редуктазу, зменшуючи синтез холестерину та відновлює обмін інших проміжних метаболітів ліпідного обміну [17,22].

Таким чином, спектральний біохімічний аналіз жирних кислот плазми крові і міокарду показав роль дисліпідемії в патогенезі артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності. Патобіохімічний перерозподіл вмісту насичених та ненасичених жирних кислот, атерогенних ліпопротеїдів та гліцеридів асоційовано із гемодинамічними розладами, порушенням енергетичного обміну, клітинної комунікації і медіаторних імунних реакцій, що в різній мірі піддаються корекції при терапії артеріальної гіпертензії.

Проте, незважаючи на значні досягнення в дослідженні патогенезу і лікування артеріальної гіпертензії, триває пошук патогенетично обґрунтованої антигіпертензивної терапії, яка крім адекватної корекції артеріального тиску володіла органопротекторною дією

з метою попередження дисліпідемії. Дискусія про те, які ефекти антигіпертензивних препаратів є більш важливими - гемодинамічні або плейотропні, залишається далекою від вирішення. Виявлення нових механізмів дії у антигіпертензивних засобів, зокрема на ліпідний та вуглеводний обмін, є досить актуальним, враховуючи пандемічний характер поширеності метаболічних порушень.

**Заключення.** Результати клінічних та експериментальних досліджень засвідчили значну роль та порушення обміну жирних кислот при серцево-судинних захворюваннях. Застосування класичних антигіпертензивних препаратів в різній мірі можуть впливати на обмін лише основного спектру жирних кислот, тригліцеридів, ліпопротеїдів. Тому вивчення більш досконало вплив антигіпертензивних засобів, зокрема на ліпідний обмін є актуальним в плані розуміння формування етіопатогенетичних ланок розвитку артеріальної гіпертензії. А комбіноване застосування антигіпертензивних препаратів разом з метаболітними лікарськими засобами заслуговує на більш детальне вивчення для зменшення негативних змін в тому числі при дисліпідемії, які відбуваються при розвитку артеріальної гіпертензії.

### **Перспективи подальших досліджень.**

Вивчення більш досконало вплив антигіпертензивних засобів є актуальним в плані розуміння формування етіопатогенетичних ланок розвитку артеріальної гіпертензії. А комбіноване застосування антигіпертензивних препаратів разом з метаболітними лікарськими засобами заслуговує на більш детальне вивчення для зменшення негативних змін, які відбуваються при розвитку артеріальної гіпертензії.

## Література

1. Гаврисюк В. К. Применение Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в медицине / В. К. Гаврисюк // Украинский пульмонологический журнал. – 2001. – № 3. – С. 5–10.
2. Довгань Р.С. Порівняльний аналіз змін жирних кислот в органах та крові щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2013. – № 2, Т. 2 – С. 97–103.
3. Довгань Р.С. Зміни вмісту жирних кислот в міокарді та плазмі крові щурів з артеріальною гіпертензією при застосуванні антигіпертензивних засобів / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології та медицини – 2014. – № 3, Т. 2 – С. 130–134.
4. Експериментальна артеріальна гіпертензія: вплив лікарських засобів / [М.І. Загородній, Р.С. Довгань, О.О. Нагорна та ін.]. – К. : Задруга, 2014. – 280 с.
5. Загородній М.І. Зміни жирнокислотного спектру ліпідів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / М.І. Загородній, Т.С. Брюзгіна, А.С. Свінцицький // Серце і судини. – 2008. – № 3 (23) – С. 80–83.
6. Князева Л.В. Влияние бета-адреноблокаторов на состояние эндотелиальной дисфункции, оксидативный стресс и цитокиновый механизм воспаления у больных хронической сердечной недостаточностью : автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.01.05 – Кардиология / Л.В. Князева. - М., 2010. – 24 с.
7. Маколкин В.И. Выбор бета-блокаторов при артериальной гипертонии в сочетании сахарным диабетом: принцип разумной целесообразности // Материалы научно-практической конференции «Метаболические аспекты артериальной гипертонии», 5 декабря 2002 года, Москва. – Режим доступа [http://www.voed.ru/b\\_block\\_for\\_art\\_gipert.htm](http://www.voed.ru/b_block_for_art_gipert.htm).
8. Медведев Н.В. Прогностическое значение нарушений липидного обмена и антиокислительной защиты у больных артериальной гипертонией пожилого возраста / Н.В. Медведев, Н.К. Горшунова, Д.Н. Украинцева, А.В. Панкова // Университетская наука : теория, практика, инновации. Сборник трудов 74-й научной конференции КГМУ, сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН и отделения РАЕН. Курск, 2009. – Т. 2. – С. 345–348.
9. Нагорна О. О. Вплив сумісного застосування квінаприлу з ангіоліном на жирнокислотний склад ліпідів плазми крові щурів із артеріальною гіпертензією / О. О. Нагорна, Н. О. Горчакова, І. С. Чекман [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – № 1. – С. 73–77.
10. Нагорна О. О. Вплив ірбесартану, ангіоліну та їх сполучення на жирнокислотний склад ліпідів плазми крові щурів при артеріальній гіпертензії / О. О. Нагорна, І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, І. Ф. Беленічев [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 3 (3). – С. 166–169.
11. Сиренко Ю.Н. Влияние омега-3-полиненасыщенных жирных кислот на функциональные свойства сосудов у больных артериальной гипертонией / Ю.Н. Сиренко, С.Н. Кушнир // Укр. Мед. Часопис. – 2012. – № 4 (90). – С. 117–120.

12. Anel A. Membrane partition of fatty acids and inhibition of T cell function / A. Anel, G.V. Richieri, A.M. Kleinfeld // *Biochemistry*. – 1993. – Vol. 32. – P. 530–536.
13. Berkels R. Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidative mechanisms / R. Berkels, G. Egink, T.A. Marsen [et al.]. // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37 (2). – P. 240–245.
14. Bayar E. The Effect of Different  $\beta$ -Blockers on Vascular Graft Nitric Oxide Levels: Comparison of Nebivolol Versus Metoprolol / E. Bayar, G. Ilhan, C. Furat, C. Atik [et al.]. // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2014. – Vol. 47 (2). – P. 204–208.
15. Cell Membrane : The Red Blood Cell as a Model. Yoshihito Yawata. Wiley-Blackwell, 2006. – 454 p.
16. Cianflone K. Regulation of fatty acid transport and storage: influence of acylation-stimulating protein / K. Cianflone, S. Pagliarunga // *Scandinavian Journal of Food and Nutrition*. – 2006. – Vol. 50 (S2). – P. 92 – 98.
17. Devipriya N. Modulatory potential of ellagic acid, a natural plant polyphenol on altered lipid profile and lipid peroxidation status during alcohol-induced toxicity: a pathohistological study / N. Devipriya, A.R. Sudheer, P. Vishwanathan, V.P. Menon // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* – 2008. – Vol. 22 (2). – P. 101–112.
18. Dovgan R.S. Effect nifedipine precautions with quercetin on fatty acid spectrum of lipids cardiomyocytes in rats with hypertension / R.S. Dovgan // *Bulletin of biological and medicinal problems*. – 2014. – Vol. 4 (1). – P. 94–97.
19. Govorin A.V. Non-coronarogenic myocardial damages / A.V. Govorin. – Novosibirsk : Nauka, 2010. – 230 p.
20. Grossman T. Calcium antagonists / T. Grossman, F.H. Messerli // *Progress in Cardiovascular Dis.* – 2004. – Vol. 47 (1). – P. 34–47.
21. Guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee 2007. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
22. Kannan M.M. Protective efficacy of ellagic acid on glycoproteins, hematological parameters, biochemical changes, and electrolytes in myocardial infarcted rats / M.M. Kannan, S.D. Quine, T. Sangeetha // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* – 2012. – Vol. 26 (7). – P. 270–275.
23. Khan M.U. Nebivolol: a multifaceted antioxidant and cardioprotectant in hypertensive heart disease / M.U. Khan, W. Zhao, T. Zhao, F. Al Darazi, R.A. Ahokas [et al.]. // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2013. – Vol. 62 (5). – P. 445–451.
24. Kim Y.S. Antioxidant action of ellagic acid ameliorates paraquat-induced A549 cytotoxicity / Y.S. Kim, T. Zerlin, H.Y. Song // *Biol. Pharm. Bull.* – 2013. – Vol. 36 (4). – P. 609–615.
25. Kuo P. Effect of membrane fatty acyl composition on LDL metabolism in Hep G2 hepatocytes / P. Kuo, M. Weinfeld, J. Loscalzo P. Kuo, M. Weinfeld, J. Loscalzo // *Biochemistry*. – 1990. – Vol. 29(28). – P. 6626–6632.
26. Leeson C.P.M. Relationship between circulating n-3 fatty acid concentrations and endothelial function in early adulthood / C.P.M. Leeson, A. Mann, M. Kattenhorn [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 216–222.
27. Mucoz–Mucoz J.L. Ellagic acid: characterization as substrate of polyphenol oxidase / J.L. Mucoz–Mucoz, F. Garcia–Molina, M. Garcia–Molina [et al.] // *IUBMB Life*. – 2009. – Vol. 61 (2). – P. 171–177.
28. Naftilan A.J. Preliminary observations on abnormalities of membrane structure and function in essential hypertension / A.J. Naftilan, V.J. Dzau, J. Loscalzo // *Hypertension*. – 1986. – Pt. 2, № 6, Suppl. – P. 174–179.
29. Nissen S.E. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT Study: a randomized controlled trial / S.E. Nissen, E. Murat Tuzcu, P. Libby [et al.] // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292. – P. 2217–2225.
30. Pan X.Y. Gut triglyceride production / X.Y. Pan, M.M. Hussain // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2012. – Vol. 1821. – P. 727–735.
31. Rakhmatullaeva M.D. P-326: Effects of nebivolol on lipid peroxidation and lipid's spectrum in patients with arterial hypertension / M.D. Rakhmatullaeva, N.I. Azimova // *Am. J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 16 (S1). – P. 154A.
32. Sergienko I.V. Assessment of mildronat combined therapy effect on lipid spector inflammatory factors and endothelium function in patients with ischemic heart disease / I.V. Sergienko, V.V. Kucharchuk, S.A. Gabrusenco [et al.] // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2007. – Vol. 3 (3). – P. 10–14.
33. Saba S. Ellagic acid attenuates bleomycin and cyclophosphamide-induced pulmonary toxicity in Wistar rats / S. Saba, B. Chaudhari, F. Ahmad [et al.] // *Food Chem Toxicol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 210–219.
34. Serg M. Nebivolol and metoprolol: long-term effects on inflammation and oxidative stress in essential hypertension / M. Serg, P. Kampus, J. Kals [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2012. – Vol. 72(5). – P. 427–432.
35. Sirtori C.R. N-3 fatty acids do not lead to an increased diabetic risk in patients with hyperlipidemia and abnormal glucose tolerance. Italian Fish Oil Multicenter Study / C.R. Sirtori, R. Paoletti, M. Mancini [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1997. – Vol. 65 (6). – P. 1874–1881.
36. Tsvetkova M.V. Significance of non-etherificated fatty acids in pathogenesis of cardiovascular diseases / M.V. Tsvetkova, V.N. Khirmanov, N.N. Zybina // *Arterial'naya Gipertenziya*. – 2010. – Vol. 6 (1). – P. 93–103.
37. Titov V.N. Role of intercellular body environment in pathogenesis of clinical arterial hypertension / V.N. Titov // *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*. – 2007. – Vol. 4 (66). – P. 71–82.
38. Titov V.N. Essential polyenoic fatty acids and arterial hypertension. Mechanism of physiologic influence / V.N. Titov, S.F. Dugin, V.A. Dmitriev [et al.] // *Klinicheskaya i Laboratornaya Diagnostika*. – 2006. – Vol. 11. – P. 3–12.
39. Yi–Jama P. Serum nonesterified very long-chain PUFA are associated with markers of endothelial dysfunction / P. Yi–Jama, H. E. Meyer, E. M. Hjerkin [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2002. – Vol. 164, Is. 2. – P. 275–281.

УДК 616.12 008.331.1:612.08:577.115.3

### **ОБМІН ЖИРНИХ КИСЛОТ ЯК ОБ'ЄКТ ВПЛИВУ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ТА МЕТАБОЛІТНИХ ПРЕПАРАТІВ Довгань Р.С.**

**Резюме.** Однією з актуальних проблем сучасної медицини та фармакології є артеріальна гіпертонія, надзвичайно поширена в осіб старших вікових груп. У патогенезі артеріальної гіпертензії істотне значення надається ролі порушеного ліпідного обміну, окислювальних процесів в плазмі крові і жирних кислот ліпідних мембран клітин, судинних стінок і міокарду.

Порушення обміну насичених і ненасичених жирних кислот мають несприятливий вплив на метаболічні процеси: порушення енергетичного обміну, структури і транспортної функції клітинних мембран.

Встановлено, що  $\beta$ -адреноблокатори, діуретики, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ, елагова кислота мають не лише антигіпертензивну дію, але і плейотропну і метаболічну дію, що дозволяє використовувати їх для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією при метаболічному синдромі. Проте хороші результати антигіпертензивних препаратів на ліпідний обмін в експериментальних дослідженнях не завжди співпадають із клінічними даними, тому потребують подальшого аналізу. Антигіпертензивні препарати знижують рівень ненасичених жирних кислот і в різній мірі впливають на обмін насичених жирних кислот, тригліцеридів і холестерину, тому раціональним є комбінована терапія з урахуванням спектру дії препаратів.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, жирні кислоти.

УДК 616.12 008.331.1: 612.08: 577.115.3

### ОБМЕН ЖИРНЫХ КИСЛОТ КАК ОБЪЕКТ ВЛИЯНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ И МЕТАБОЛИТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Довгань Р.С.

**Резюме.** Одной из актуальных проблем современной медицины и фармакологии является артериальная гипертония, чрезвычайно распространена у лиц старших возрастных групп. В патогенезе артериальной гипертонии существенное значение придается роли нарушенного липидного обмена, окислительных процессов в плазме крови и жирных кислот липидных мембран клеток, сосудистых стенок и миокарда.

Нарушение обмена насыщенных и ненасыщенных жирных кислот оказывают неблагоприятное влияние на метаболические процессы: нарушение энергетического обмена, структуры и транспортной функции клеточных мембран.

Установлено, что  $\beta$ -адреноблокаторы, диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, элаговая кислота имеют не только гипотензивное действие, но и плейотропное и метаболитное действие, что позволяет использовать их для лечения пациентов с артериальной гипертонией при метаболіческом синдроме. Однако хорошие результаты антигіпертензивних препаратів на ліпідний обмін в експериментальних дослідженнях не завжди совпадають з клінічними даними, поэтому требуют дальнейшего анализа. Антигіпертензивні препарати знижують рівень ненасичених жирних кислот і в різній ступені впливають на обмін насичених жирних кислот, тригліцеридів і холестерину, поэтому рациональным является комбинированная терапия с учетом спектра действия препаратов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, жирные кислоты.

UDC 616. 12 008. 331. 1:612. 08:577. 115. 3

### Fatty Acids Exchange as a Target for Antihypertensive and Metabolic Drugs

Dovgan R.S.

**Abstract.** Arterial hypertension is one of the urgent problems of modern medicine and pharmacology and extremely common in older age groups. Predictors of progression and complicated course of hypertension is myocardial remodeling – one of the pathogenetic components of homeostasis regulation in conditions of chronic high blood pressure. In the pathogenesis of arterial hypertension is essential given the role of impaired lipid metabolism and oxidative processes in plasma lipid and fatty acids of vascular cell membranes and myocardium.

Metabolic disturbances of saturated and unsaturated fatty acids have an adverse effect on metabolic processes: violation of energy metabolism, structure and transport function of cell membranes. Phospholipid violation is primarily caused by defect of their transport into cells and lipid peroxidation. Diagnostic indicator of impaired lipid metabolism in patients with arterial hypertension may be phospholipid spectrum of erythrocyte membranes and blood plasma (palmitic, linoleic, arachidonic, eicosapentaenoic acid).

In the selection of antihypertensive drugs, we recommend their pharmacological characteristics: metabolic effects on lipid and glucose metabolism; advantages and disadvantages of combination therapy with exposure to different pathogenesis of hypertension. The ideal antihypertensive drug should have an impact on the final pathogenetic links hypertension, have no adverse metabolic effects (glucose metabolism, insulin resistance, dyslipidemia) and have angioprotective and organoprotective action.

Established that  $\beta$ -blockers, diuretics, calcium channel blockers, ACE inhibitors, ellagic acid have not only antihypertensive effect, but metabolite and pleiotropic effects, they can be used for the treatment of hypertensive patients with metabolic syndrome. However, good results antihypertensive drugs on lipid metabolism in experimental studies do not always coincide with clinical data therefore require further analysis. Antihypertensive drugs reduce levels of unsaturated fatty acids in varying degrees affect the metabolism of saturated fatty acids, triglycerides and cholesterol, so rational combination therapy based operating range of drugs.

Thus, the spectral biochemical analysis of fatty acids in blood plasma and myocardium showed dyslipidemia role in the pathogenesis of hypertension, coronary heart disease and heart failure. Pathological redistribution of saturated and unsaturated fatty acids and glycerides atherogenic lipoproteins is associated with hemodynamic disorders, energy metabolism, cell communication and mediator of immune reactions in varying degrees to correct for background combination antihypertensive therapy.

**Keywords:** hypertension, fatty acid treatment.

Рецензент – проф. Костенко В.О.

Стаття надійшла 22.05.2015 р.