

DOI: 10.15372/ATER20190204

**ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА ЖИРНЫХ КИСЛОТ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ  
У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ  
(ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)****М.В. Кручинина<sup>1</sup>, А.А. Громов<sup>1</sup>, М.В. Паруликова<sup>1</sup>, А.В. Рабко<sup>1</sup>, М.В. Шашков<sup>2</sup>,  
А.С. Соколова<sup>3</sup>, В.Н. Кручинин<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>НИИ терапии и профилактической медицины –  
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

<sup>2</sup>ФГБУН Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН  
630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 5

<sup>3</sup>ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН  
630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 9

<sup>4</sup>ФГБУН Институт физики полупроводников им. А.В. Ржанова СО РАН  
630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 13

Цель работы – исследовать особенности состава и уровней жирных кислот мембран эритроцитов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, которые могут быть использованы в диагностических целях и как новые таргеты для терапии. Обследованы 24 мужчины с контролируемой артериальной гипертензией (КАГ) 2-й стадии, 20 – с резистентной артериальной гипертензией (РАГ) (53,0±5,7 года) и 22 здоровых мужчины, сопоставимых по возрасту. Анализ состава жирных кислот (ЖК) мембран эритроцитов проводили с помощью хромато-масс-спектрометра «Agilent 7000В». У пациентов с КАГ выявлено повышение уровня насыщенных, мононенасыщенных ЖК (С14:0, С17:0, С18:0, С20:0, С18:1 *с9*) и снижение содержания омега-6 полиненасыщенных ЖК (ПНЖК: С18:2, С20:4, С22:4 *н6*),  $p < (0,01–0,05)$ . У пациентов с РАГ была увеличена концентрация других насыщенных ЖК (С15:0, 16:0) и некоторых ненасыщенных (С18:1, С20:3 *н9*,  $p = (0,03–0,05)$ ). Повышенный уровень ЖК 20:3 *н9* может быть обусловлен ее более интенсивным синтезом в условиях дефицита омега-3, омега-6 ПНЖК. Увеличение индекса (С20:3/С18:1 *н9*) предопределяет повышенное образование соединений, необходимых для синтеза простагландинов и тромбоксанов, обладающих вазоконстрикторными эффектами. У пациентов с РАГ выявлены более выраженные изменения уровня ПНЖК, особенно омега-3 (С22:5, С22:6) ( $p < 0,01$ ), который оказался в 2,1 раза ниже, чем у мужчин с КАГ. Содержание С20:4 *н6*, напротив, было больше у пациентов с РАГ, что может быть признаком дефицита омега-3 ПНЖК. Дисбаланс концентрации омега-3 и омега-6 ПНЖК сказался на индексе омега-3/омега-6 ПНЖК, который при РАГ был меньше, чем при КАГ

**Кручинина Маргарита Витальевна** – д-р мед. наук, в.н.с. лаборатории гастроэнтерологии, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

**Громов Андрей Александрович** – канд. мед. наук, с.н.с., рук. группы исследования гемостаза лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: gromovcenter@rambler.ru

**Паруликова Марина Владимировна** – врач-терапевт, гематолог, e-mail: m\_parulikova@mail.ru

**Рабко Анна Владимировна** – врач-кардиолог поликлинического отделения, e-mail: annarabko@yandex.ru

**Шашков Михаил Вадимович** – канд. хим. наук, аналитическая лаборатория, e-mail: shashkov@catalysis.ru

**Соколова Анастасия Сергеевна** – канд. хим. наук, н.с., лаборатория физиологически активных веществ, e-mail: asokolova@nioch.nsc.ru

**Кручинин Владимир Николаевич** – канд. хим. наук, н.с., лаборатория эллипсомерии, e-mail: vladd.kruch@yandex.ru

( $p < 0,01$ ). Таким образом, у пациентов с РАГ выявлено повышение уровня насыщенных ЖК, омега-6 ПНЖК и снижение содержания омега-3 ПНЖК в мембранах эритроцитов по сравнению с больными КАГ. Данные изменения могут обуславливать уменьшение текучести липидного бислоя мембран эритроцитов, ингибирование связывания лигандов с рецепторами, активности мембранно-связанных ферментов, включая ответственные за чувствительность к давлению белки PIEZO1 и PIEZO2. Выраженная дезорганизация липидного компонента мембран эритроцитов, возможно, ассоциирована с прогрессированием АГ, включая развитие ее резистентных форм, что, вероятно, следует рассматривать как одно из звеньев патогенеза и таргетов для терапии.

**Ключевые слова:** резистентная артериальная гипертензия, жирные кислоты, мембраны эритроцитов.

Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения артериальной гипертензии (АГ), резистентная к терапии АГ (РАГ) продолжает оставаться актуальной проблемой кардиологии. Согласно данным экспертов ВОЗ, только у 50 % больных, лечаемых антигипертензивными препаратами, удается достичь контроля артериального давления (АД). Показано, что среди пациентов, получающих антигипертензивную терапию, распространенность РАГ составляет 3–24 % [1]. Механизмы возникновения рефрактерности продолжают изучаться, полученные данные зачастую противоречивы. Обсуждается роль иммунного повреждения с воспалением сосудистой стенки, ассоциированного с прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов, но значимого и в патогенезе РАГ [2]. Имеются данные о влиянии функционального дисбаланса регуляторных цитокинов у больных РАГ [3]. Показанное нами ранее снижение внутриэритроцитарных резервов оксида азота (NO), снижение его биодоступности, ассоциированное с изменением уровня и состава внутриклеточных макроэргических соединений, вязкоупругих параметров эритроцитов, вероятно, является одним из патогенетических факторов развития РАГ [4].

Одним из значимых факторов патогенеза РАГ может быть изменение состава жирных кислот (ЖК) липидного матрикса клеточных мембран. Известно, что изменение уровня и соотношения ЖК, в частности уменьшение доли полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), может обуславливать повышение микровязкости мембран, активацию синтеза провоспалительных эйкозаноидов и нарастание чувствительности гладкомышечных клеток в стенках артерий к воздействию вазоконстрикторов [5]. Под влиянием измененной композиции ЖК происходит формирование новых ионных каналов в мембранах клеток с последующим нарастанием внутриклеточного содержания ионов натрия и кальция. Данные процессы ассоциированы с нарушением функции соединительной ткани, усилением

синтеза коллагена и эластина, что, вероятно, приводит к утолщению стенок артерий и уменьшению их гибкости [6]. Перечисленные аспекты могут быть значимы для патогенеза РАГ.

В связи с вышеизложенным целью нашего исследования явилось изучение особенностей состава и уровня жирных кислот мембран эритроцитов у пациентов с РАГ, которые могут быть использованы в диагностических целях и как новые таргеты для терапии.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 44 мужчины ( $53,0 \pm 5,7$  года) с АГ 2-й стадии, у 20 из которых выявлена РАГ [7]. Проанализированы отдельно пациенты с контролируемой АГ (КАГ; 1-я группа, 24 человека) и РАГ (2-я группа, 20 человек). Группа сравнения состояла из 22 мужчин сопоставимого возраста ( $54,0 \pm 7,5$  года) без АГ и какой-либо другой манифестирующей патологии внутренних органов, ведущих здоровый образ жизни. Пациентам проведено комплексное клиническое, инструментально-лабораторное обследование, включая ЭКГ, УЗИ сердца, компьютерную томографию, ЭЭГ. Все больные РАГ получали многокомпонентную антигипертензивную терапию, включающую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов альдостерона, диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция и препараты центрального действия в максимальных или максимально переносимых дозах. Пациенты с РАГ по исходным характеристикам имели более высокое АД, ИАГ и длительность АГ, чем больные КАГ (табл. 1). Как видно из табл. 2, в группе 2 не было пациентов с низким дополнительным риском, чаще встречался высокий дополнительный риск.

Состав ЖК мембран эритроцитов исследовали с помощью газохроматографической/масс-спектрометрической системы на основе трех квадрупольных «Agilent 7000B» («Agilent Technologies», США), как описано ранее [8]. Концен-

Таблица 1

## Клиническая характеристика больных АГ

Показатель	1-я группа (КАГ), $n = 24$	2-я группа (РАГ), $n = 20$
Систолическое АД, мм рт. ст.	$142,7 \pm 7,6$	$176,0 \pm 14,0^*$
Диастолическое АД, мм рт. ст.	$93,2 \pm 5,1$	$102,0 \pm 8,0^*$
Индекс апноэ-гипопноэ	$27,9 \pm 4,9$	$64,7 \pm 4,1^*$
Длительность АГ, лет	$7,5 \pm 4,8$	$14,7 \pm 6,3^*$

Примечание. \* – отличие от величины соответствующего показателя группы 1 статистически значимо при  $p < 0,05$ .

Таблица 2

## Стратификация риска у больных АГ

Дополнительный риск	1-я группа (КАГ), $n = 24$	2-я группа (РАГ), $n = 20$
Низкий, $n$	1 (нет ФР)	0
Средний, $n$	15 (1-2 ФР)	4 (1-2 ФР)
Высокий, $n$	8 (3 ФР и более, ПОМ, МС или СД)	16 (3 ФР и более, ПОМ, МС или СД)

Примечание. Суммарные данные для рядов, столбцов:  $DF = 2$ ;  $\chi^2 = 8,211$ ;  $p = 0,02$ . ФР – фактор риска; ПОМ – поражение органов-мишеней; МС – метаболический синдром; СД – сахарный диабет.

трацию ЖК выражали в относительных процентах от общего содержания ЖК в мембране эритроцита. Предел обнаружения ЖК ~ 1 мкг на образец.

Исследование выполнено с одобрения Комитета биомедицинской этики ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины» (29.11.2016, протокол № 122). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов, для оценки различий между группами использовали критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принимали равным 0,05. Оценка диагностической точности диагностической панели показателей произведена с помощью ROC-анализа.

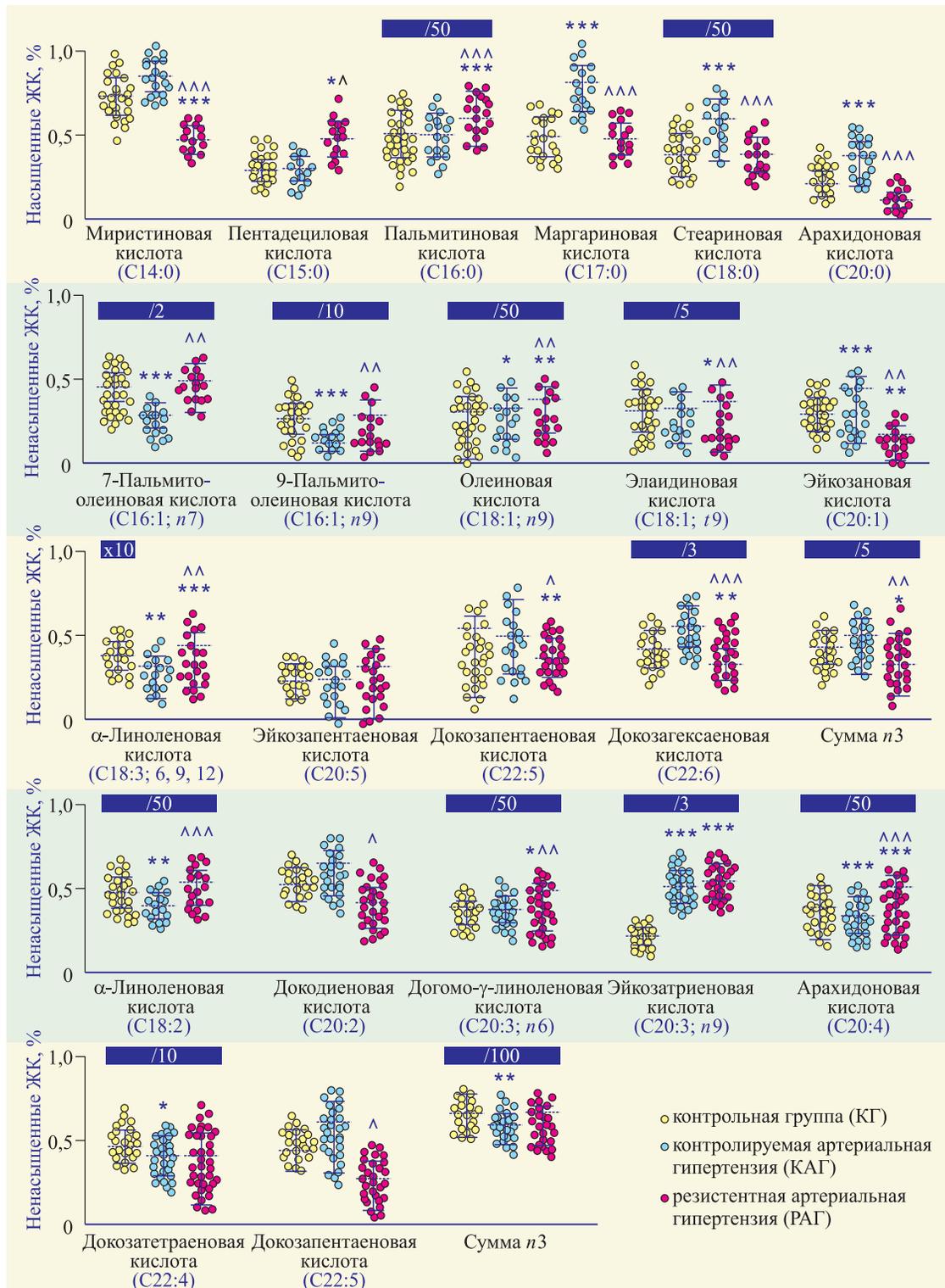
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 представлено содержание ЖК в мембранах эритроцитов больных АГ. У пациентов с КАГ выявлены достоверное повышение содержания ряда насыщенных ЖК (маргариновой (C17:0), стеариновой (C18:0), арахидиновой (C20:0)) и тенденция к увеличению концентрации миристиновой ЖК (C14:0) по сравнению с группой контроля. У пациентов с РАГ уровень миристиновой ЖК (C14:0) был ниже, а пентадекановой (C15:0) и пальмитиновой ЖК (C16:0) – выше, чем у здоровых мужчин и пациентов с КАГ,  $p < 0,001-0,05$ . Вместе с тем содержание

маргариновой (C17:0), стеариновой (C18:0) и арахидиновой (C20:0) ЖК в случаях РАГ было достоверно меньше, чем при КАГ ( $p < 0,001$ ).

Выявлен ряд различий в содержании мононенасыщенных ЖК. У пациентов с КАГ уровень C16:1;7, C16:1;9 (пальмитоолеиновой) ЖК оказался достоверно ниже, чем в контроле, а в случае РАГ – выше ( $p < 0,01$ ). Содержание олеиновой ЖК (C18:1; c9) было достоверно больше, чем в контроле, как при КАГ, так и при РАГ, но в последнем случае повышение оказалось максимальным и концентрация ЖК отличалась от величины соответствующего показателя больных КАГ ( $p < 0,01$ ). Олеиновая кислота, являясь активным эндогенным захватчиком активных форм кислорода, становится источником цитотоксических продуктов перекисного окисления липидов, инициирует процессы разрушения мембран [5]. Нарастающий окислительный стресс ассоциирован с развитием дефицита NO за счет инактивации NO супероксидными анионами и воздействия непарной NO-синтазы, в результате чего супероксиды начинают продуцироваться в большей степени, чем NO. Описанные сдвиги, вероятно, являются одним из факторов, обеспечивающих стойкий вазоконстрикторный эффект при резистентной АГ.

Повышенный уровень элаидиновой ЖК (C18:1;t9) был выявлен только у пациентов с РАГ с отличием как от группы контроля ( $p < 0,05$ ), так и группы с КАГ ( $p < 0,01$ ). Эйкозеновая ЖК (C20:1) преобладала в мембранах эритроцитов пациентов с КАГ по сравнению со здоро-



**Рис. 1.** Содержание ЖК мембран эритроцитов пациентов с КАГ, РАГ и мужчин контрольной группы (данные представлены в относительных %). Здесь и на рис. 2 обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (\* – при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ , \*\*\* – при  $p < 0,01$ ) и пациентов с КАГ (^ – при  $p < 0,05$ , ^^ – при  $p < 0,01$ , ^^^ – при  $p < 0,001$ )

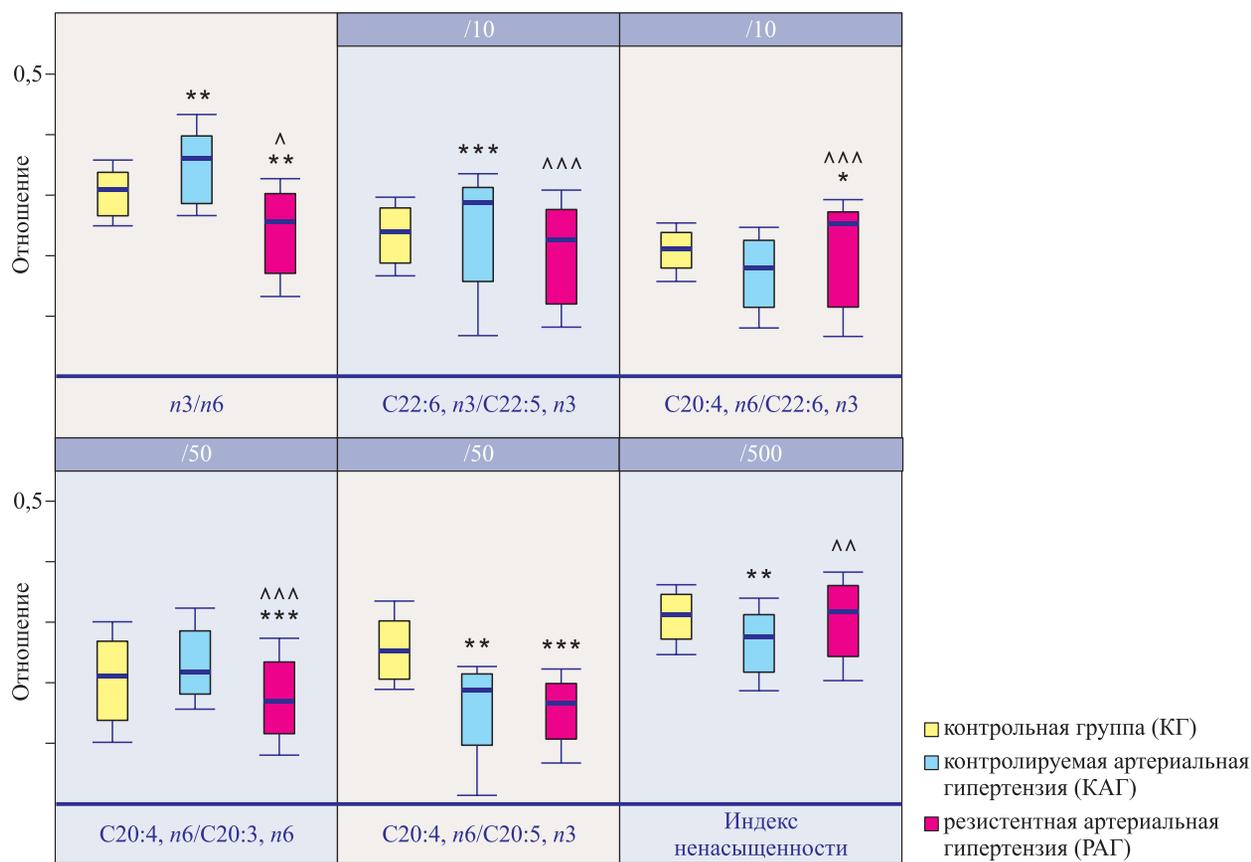


Рис. 2. Соотношение ЖК в мембранах эритроцитов у пациентов с КАГ, РАГ и мужчин контрольной группы

выми людьми, но снижалась в группе больных РАГ ( $p < 0,01$ ).

У пациентов с КАГ выявлено достоверное снижение уровня лишь одной омега-3 ЖК,  $\alpha$ -линоленовой (C18:3 n3) и увеличение соотношений омега-3/омега-6, докозагексаеновая/докозапентаеновая ЖК по сравнению с контролем ( $p < 0,001-0,01$ ). Напротив, в случае РАГ содержание  $\alpha$ -линоленовой ЖК оказалось повышенным, однако уровень других омега-3 ЖК (докозапентаеновой (C22:5 n3), докозагексаеновой (C22:6 n3)), как и суммы всех омега-3 ПНЖК, был достоверно меньше, чем в группе сравнения и у больных КАГ ( $p < 0,001-0,05$ ).

Различные тенденции выявлены и в содержании омега-6 ПНЖК. В группе пациентов с КАГ обнаружено уменьшение уровня линолевой (C18:2 n6), арахидоновой (C20:4 n6), докозатетраеновой (C22:4 n6) ЖК, а также суммы всех омега-6 ПНЖК ( $p < 0,001$ ). Степень снижения суммарного содержания омега-6 ПНЖК оказалась выраженной, что обусловило достоверное повышение соотношения омега-3/омега-6, индекса ненасыщенности, а также соотношения арахидоновой ЖК к эйкозапентаеновой ЖК в данной группе по сравнению с контролем ( $p < 0,001-0,05$ ) (рис. 2).

У пациентов с РАГ уровень целого ряда омега-6 ПНЖК (линолевой (C18:2 n6), дигомо- $\gamma$ -линоленовой (C20:3 n6), арахидоновой (C20:4 n6)) оказался выше, чем в контроле и у лиц с КАГ ( $p < 0,01-0,05$ ). Вместе с тем содержание C20:2 n6 (докодиеновой) и C22:5 n6 (докозапентаеновой) было снижено у больных РАГ по сравнению с пациентами с КАГ ( $p < 0,05$ ). Следует отметить и изменения в соотношениях омега-3 и омега-6 у больных с РАГ – оно оказалось достоверно сниженным по сравнению как со здоровыми людьми, так и группой с КАГ за счет преимущественного повышения содержания омега-6 на фоне уменьшения уровня омега-3 ПНЖК в данной группе. Индекс ненасыщенности при РАГ оказался больше, чем при КАГ ( $p < 0,001$ ) (см. рис. 2).

В обеих группах выявлен высокий по сравнению со здоровыми людьми уровень омега-9 ПНЖК C20:3 n9 (мидовой), синтез которой, вероятно, носит компенсаторный характер в условиях дефицита омега-3 и омега-6 ПНЖК [6]; различий между группами с АГ по данному параметру не выявлено.

Важно подчеркнуть, что изменились соотношения ПНЖК, отражающие активность це-

лого ряда ферментов — Δ5- и Δ6-десатураз и элонгаз, циклооксигеназы и липоксигеназы, которые являются общими в метаболизме омега-3 и омега-6 ПНЖК [9]. Кроме вероятного изменения их активности, можно предположить нарушение механизма обратной связи между уровнями субстратов и их производными, развивающееся при РАГ [9]. Отношение C20:4 *n*6 к C22:6 *n*3 оказалось достоверно выше, а C20:4 *n*6 к C20:3 *n*6 — ниже у пациентов с РАГ по сравнению с больными КАГ ( $p < 0,001$ ). Выявленный дисбаланс ассоциирован с вероятной активацией синтеза простагландинов (A1, E2) первой и второй серий, тромбксана A2, обладающего вазоконстрикторным действием, лейкотриенов третьей и четвертой серий, в том числе лейкотриена B4 с провоспалительными эффектами [5].

Повышенные уровни насыщенных ЖК на фоне дефицита ненасыщенных, особенно омега-3 ПНЖК у пациентов с РАГ, кроме изменения их метаболизма, позволяют предположить преобладание пассивной абсорбции жирных кислот клетками [10]. Показателем патологии активного лиганд-рецепторного транспорта ЖК является дефицит *n*3 и *n*6 ПНЖК. Недостаток ПНЖК изменяет текучесть кольцевых фосфолипидов в клеточной плазматической мембране, способствует дисфункции двуслойных интегральных белков (ионные насосы, рецепторы, транспортные и сигнальные системы), которые изменяют свою конформацию и функцию [11, 12]. Данный аспект оказывается весьма важным в свете новых сведений о двух ключевых белках PIEZO1 и PIEZO2, которые контролируют рефракцию барорецепторов и зависимы от липидного окружения в мембране. Изменение структуры PIEZO1 и PIEZO2 в барорецепторах, с точки зрения W.-Z. Zeng с соавт., может стать ключом к терапии пациентов с лекарственно-устойчивой гипертонией, которая проявляется неконтролируемым повышением АД [13].

Выявленные различия в уровне ЖК в мембранах эритроцитов пациентов с КАГ и РАГ с учетом их различной значимости для дифференцирования легли в основу создания диагностической панели, в которую вошли следующие ЖК: C14:0, C16:0, C17:0, C18:0, C18:2 *n*6, C20:4 *n*6, C22:6 *n*3, сумма омега-3, *n*3/*n*6, C20:3/C18:1. Данная модель позволила достичь высокого уровня точности в различении пациентов с РАГ и КАГ с AUC 0,87, чувствительностью 82,7 % и специфичностью 80,8 % (рис. 3).

Таким образом, в мембранах эритроцитов пациентов как с КАГ, так и с РАГ выявлено повышение уровня ряда насыщенных ЖК, мононенасыщенной олеиновой ЖК, дисбаланс в

соотношении омега-3 и омега-6 ПНЖК, увеличение содержания мидовой ЖК. При этом в случае КАГ отмечено уменьшение содержания большей части омега-6 ПНЖК со снижением за счет этого индекса ненасыщенности, в случае же РАГ наблюдалось выраженное увеличение уровня ряда омега-6 ПНЖК (линолевой, арахидоновой и дигомо-γ-линоленовой) с уменьшением суммарного содержания омега-3 ПНЖК, в особенности докозапентаеновой и докозагексаеновой ЖК. Данные изменения могут обуславливать снижение текучести липидного бислоя мембран эритроцитов, ингибирование связывания лигандов с рецепторами, активности мембранно-связанных ферментов, включая ответственные за чувствительность к давлению белки PIEZO1 и PIEZO2.

Выраженная дезорганизация липидного компонента мембран эритроцитов, возможно, ассоциирована с прогрессированием АГ, включая развитие ее резистентных форм, что, вероятно, следует рассматривать как одно из звеньев патогенеза и таргетов для терапии.

Работа выполнена в рамках темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» ГЗ № 0324-2018-0001, Рег. № АААА-А17-117112850280-2.

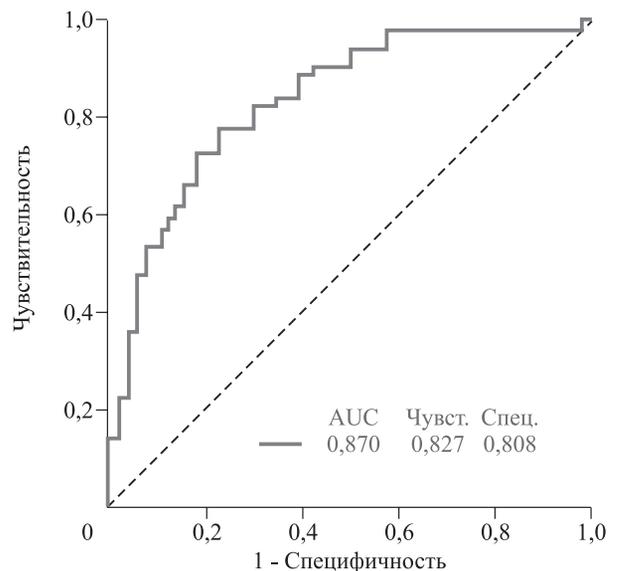


Рис. 3. ROC-анализ в дифференцировании пациентов с РАГ от КАГ по уровню ЖК в мембранах эритроцитов

ЛИТЕРАТУРА

1. **Bomfim G.F., Cau S.B.A., Bruno A.S., Fedoce A.G., Carneiro F.S.** Hypertension: a new treatment for an old disease? Targeting the immune system // *Br. J. Pharmacol.* 2019. Vol. 176, N 12. P. 2028–2048.
2. **Шепелева Н.Е., Родионов А.В., Фомин В.В.** Фармакотерапия резистентной артериальной гипертензии // *Терапевт. арх.* 2018. Т. 90, № 4. С. 4–7.
3. **Petrov I., Tasheva I., Garvanski I., Stankov Z., Simova I.** Comparison of standard renal denervation procedure versus novel distal and branch vessel procedure with brachial arterial access // *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2019. Vol. 20, N 1. P. 38–42.
4. **Кручинина М.В., Громов А.А., Шварц Я.Ш., Рабко А.В., Баум В.А., Генералов В.М., Кручинин В.Н., Рыхлицкий С.В., Володин В.А.** Резистентная артериальная гипертензия: некоторые аспекты патогенеза // *Атеросклероз.* 2015. Т. 11, № 3. С. 5–14.
5. **Medenwald D., Kluttig A., Lacruz M.E., Schumann J.** Serum dietary fatty acids and coronary heart disease risk – A nested case-control-study within the CARLA cohort // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2019. Vol. 29, N 2. P. 152–158.
6. **Титов В.Н., Иванов Г.А., Антонов А.М.** Лауриновая жирная кислота, среднепочечные триглицериды, позитивное действие при синдроме резистентности к инсулину, дегенеративной патологии нейронов, атеросклерозе и атероматозе // *Клин. лаб. диагностика.* 2019. Т. 64, № 2. С. 68–77.
7. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013 // *Рос. кардиол. журн.* 2014. № 1. С. 7–94.
8. **Кручинина М.В., Кручинин В.Н., Прудникова Я.И., Громов А.А., Шашков М.В., Соколова А.С.** Исследование уровня жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с колоректальным раком г. Новосибирска // *Успехи молекул. онкологии.* 2018. Т. 5, № 2. С. 50–61.
9. **Таганович А.Д., Олецкий Э.И., Котович И.Л.** Патологическая биохимия / под общ. ред. А.Д. Тагановича. М.: БИНОМ, 2013. 448 с.
10. **Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Юбицкая Н.С., Лобанова Е.Г., Жукова Н.В.** Жирные кислоты крови в формировании и коррекции метаболического синдрома // *Терапевт. арх.* 2016. Т. 88, № 8. С. 30–34.
11. **Blair H.C., Sepulveda J., Papachristou D.J.** Nature and nurture in atherosclerosis: The roles of acylcarnitine and cell membrane-fatty acid intermediates // *Vascul. Pharmacol.* 2016. Vol. 78. P. 17–23.
12. **Чазова И.Е., Данилов Н.М., Литвин А.Ю.** Рефрактерная артериальная гипертензия. М.: Атмосфера, 2014. 256 с.
13. **Zeng W.-Z., Marshall K.L., Min S., Daou I., Charleau M.W., Abboud F.M., Liberles S. D., Patapoutian A.** PIEZO<sub>2</sub> mediate neuronal sensing of blood pressure and the baroreceptor reflex // *Science.* 2018. Vol. 362, N 6413. P. 464–467.

**FEATURES OF FATTY ACID COMPOSITION OF ERYTHROCYTE MEMBRANE IN PATIENTS WITH RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION (PILOT STUDY)**

**M.V. Kruchinina<sup>1</sup>, A.A. Gromov<sup>1</sup>, M.V. Parulikova<sup>1</sup>, A.V. Rabko<sup>1</sup>, M.V. Shashkov<sup>2</sup>, A.S. Sokolova<sup>3</sup>, V.N. Kruchinin<sup>4</sup>**

*<sup>1</sup>Research Institute of Internal and Preventive Medicine –  
Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS  
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 10*

*<sup>2</sup>G.K. Borekov Institute of Catalysis of SB RAS  
630090, Novosibirsk, Akademik Lavrentiev av., 5*

*<sup>3</sup>N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of SB RAS  
630090, Novosibirsk, Akademik Lavrentiev av., 9*

*<sup>4</sup>A.V. Rzhanov Institute of Semiconductor Physics of SB RAS  
630090, Novosibirsk, Akademik Lavrentiev av., 13*

This study aims to evaluate peculiarities of composition and level of fatty acids (FAs) in erythrocyte membranes (EM) of patients with resistant arterial hypertension (RAH) which could be applied in diagnosis of pathogenic aspects of the disease, development of new therapeutic targets. 24 males with controlled arterial hypertension (CAH) (stage 2), 20 subjects with RAH (53±5.7 years), 22 healthy males were included into the study. The Agilent 7000B (USA) GC system was applied to study FAs composition. The patients with CAH demonstrated increase in ratio of saturated, monoenoic FAs as well as decrease of polyenoic ones. Significant increase was registered in levels of C14:0, C17:0, C18:0, C20:0, C18:1; *n*9 ( $p < 0.01-0.05$ ). We registered decrease in ratio of *n*6 unsaturated FAs: (C18:2, C20:4, C22:4) *n*6, ( $p < 0.01-0.05$ ). Patients with RAH displayed increase in levels of C15:0, 16:0 FAs, oleic, midic ones ( $p = 0.03-0.05$ ). The registered increased level of C20:3 *n*9 would compensate synthesis which would take place in cases of deficit of *n*6, *n*3 polyunsaturated FAs (PUFA). Increase in ratio (C20:3/C18:1) *n*9 tends to evoke active synthesis of substrates for formation of prostacyclins, thromboxanes which are known to possess vasoconstrictive properties. Changes in PUFA tended to be most highly pronounced, especially in cases of *n*3 (C22:5, C22:6;  $p < 0.01$ ). Patients with RAH demonstrated 2.1-time decrease of total *n*3 PUFA as compared to subjects with CAH. Increase of arachidonic acid level by up to 37.8 % served as an outstanding finding in patients with RAH. That was the sign of deficit of *n*3 PUFA. Disbalance in structure of *n*3, *n*6 was seen in decreased *n*3/*n*6 ratio ( $p < 0.01$ ). Patients with RAH demonstrated accumulation of saturated, polyunsaturated *n*6 FA with deficit of *n*3 PUFA in erythrocyte membranes. This speaks in favor of decrease in fluidity of cellular lipid bilayer, inhibition of binding ligands with the receptor, activity of enzymes bound with membrane, including PIEZO1 and PIEZO2 proteins (responsible for sensitivity to pressure). Increase in disorganization of lipid components of cellular membrane causes progression of hypertension with further development of resistant forms, what should be considered an important link in pathogenesis and target for therapy.

**Keywords:** resistant arterial hypertension, fatty acids, membrane of erythrocytes

---

*Статья поступила 24 мая 2019 г.,  
принята в печать 20 июня 2019 г.*