

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.331:577.164.17

## Взаимосвязь дефицита фолатов, гипергомоцистеинемии и метаболизма глутатиона у больных артериальной гипертензией

Л. А. Александрова, Т. Ф. Субботина, А. А. Жлоба

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Александрова  
Людмила Александровна,  
ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ  
им. И. П. Павлова» Минздрава России,  
ул. Л. Толстого, д. 6–8,  
Санкт-Петербург, Россия, 197022.  
E-mail: Laa2004@mail.ru.

Статья поступила в редакцию  
09.04.20 и принята к печати 07.07.20.

### Резюме

**Актуальность.** Артериальная гипертензия (АГ) нередко сопровождается дефицитом фолиевой кислоты (ФК) и гипергомоцистеинемией (ГГЦ). Глутатион восстановленный (ГлВ) и зависимые от него ферменты определяют состояние клеточной антиоксидантной и окислительно-восстановительной систем при сердечно-сосудистой патологии. **Цель работы** — оценить взаимосвязь статуса ФК и наличия ГГЦ с ферментами метаболизма глутатиона и окислительно-восстановительным состоянием глутатиона эритроцитов при АГ. **Материалы и методы.** В образцах крови от 43 больных АГ, находившихся на стационарном лечении в клиниках ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, определяли концентрацию ФК, общего гомоцистеина (оГци) в плазме, а также содержание ГлВ, активность глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы (ГР) в эритроцитах. **Результаты.** В основной группе активность ГР положительно коррелировала с концентрацией ФК ( $R = 0,415$ ;  $p = 0,001$ ). Выявлено статистически значимое снижение активности ГР (в Ед/г Hb) в подгруппе с пониженным уровнем ФК [0,8 (0,5–1,1)] по сравнению с подгруппой без дефицита ФК [1,2 (0,9–2,0)]. Уровень ГлВ (в мкМ/г Hb) был также ниже ( $p < 0,018$ ) в подгруппе с недостаточностью ФК [1,3 (0,9–2,1)] по сравнению с подгруппой с нормальным уровнем ФК [1,8 (1,5–4,6)]. Установлено статистически значимое снижение уровня ГлВ и активности ГР в подгруппе с ГГЦ по сравнению с соответствующими параметрами в подгруппе без ГГЦ. Однако даже в отсутствие ГГЦ у больных с дефицитом ФК обнаружено статистически значимое понижение активности ГР по сравнению с больными без дефицита ФК. При этом ГР положительно коррелировала с ФК ( $R = 0,564$ ;  $p = 0,03$ ). **Заключение.** Дефицит ФК может усиливать недостаточность активности ГР независимо от уровня оГци. Показатель активности ГР в эритроцитах может рассматриваться как возможный маркер функционального дефицита ФК в отсутствие ГГЦ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, фолиевая кислота, гипергомоцистеинемия, глутатион, глутатионредуктаза, эритроциты

Для цитирования: Александрова Л. А., Субботина Т. Ф., Жлоба А. А. Взаимосвязь дефицита фолатов, гипергомоцистеинемии и метаболизма глутатиона у больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2020;26(6):656–664. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-656-664

## The relationship of folate deficiency, hyperhomocysteinemia and glutathione metabolism in hypertensive patients

L. A. Aleksandrova, T. F. Subbotina, A. A. Zhloba  
Pavlov University, St Petersburg, Russia

**Corresponding author:**  
Lyudmila A. Aleksandrova,  
Pavlov University,  
6–8 L. Tolstoy street, St Petersburg,  
197022 Russia.  
E-mail: Laa2004@mail.ru.

Received 9 April 2020;  
accepted 7 June 2020.

### Abstract

Hypertension (HTN) is often accompanied by folic acid (FA) deficiency and hyperhomocysteinemia (HHcy). Reduced glutathione (GSH) and dependent enzymes determine the state of cellular antioxidant and redox systems in cardiovascular pathology. **The aim** of our work is to assess the relationship between the status of FA and the presence of HHcy with enzymes of glutathione metabolism and the redox state of erythrocyte glutathione in HTN. **Design and methods.** In blood plasma samples from 43 HTN patients admitted to the clinic of Pavlov University, the concentration of FA and total homocysteine (oHcy) was determined. We also evaluated the level of GSH, the activity of glutathione peroxidase and glutathione reductase (GR) in erythrocytes. **Results.** In the whole group, GR activity positively correlated with the concentration of FA ( $R = 0,415$ ;  $p = 0,001$ ). A significant decrease in GR activity (U/g Hb) was found in the subgroup with the low level of FA [0,8 (0,5–1,1)] compared with the subgroup without a FA deficiency [1,2 (0,9–2,0)]. The GSH level ( $\mu\text{M/g Hb}$ ) was also lower ( $p < 0,018$ ) in the subgroup with FA deficiency [1,3 (0,9–2,1)] compared with the subgroup with normal FA levels [1,8 (1,5–4,6)]. A significant decrease in the level of GSH and GR activity in the subgroup with HHcy was found compared with the corresponding parameters in the subgroup without HHcy. However, even in the absence of HHcy patients with FA deficiency demonstrated a significant decrease in GR activity compared to patients without FA deficiency. In this case, GR positively correlated with FA ( $R = 0,564$ ;  $p = 0,03$ ). **Conclusions.** The deficiency of FA can increase the deficiency of GR activity, regardless of the level of oHcy. The indicator of GR activity in erythrocytes can be considered as a possible marker of functional deficiency of FA in the absence of HHcy.

**Key words:** hypertension, folic acid, hyperhomocysteinemia, glutathione, glutathione reductase, red blood cells

*For citation: Aleksandrova LA, Subbotina TF, Zhloba AA. The relationship of folate deficiency, hyperhomocysteinemia and glutathione metabolism in hypertensive patients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(6):656–664. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-656-664*

### Введение

Многочисленными исследованиями показано, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в том числе артериальная гипертензия (АГ), сопровождаются дефицитом фолиевой кислоты (ФК), которая обладает огромным потенциалом для предотвращения их развития [1–3]. Наиболее активное производное ФК 5-метилтетрагидрофолат (5-МТТФ),

являющееся продуктом ферментативной реакции, катализируемой метилентетрагидрофолатредуктазой (МТТФР), участвует в переносе одноуглеродных групп и играет ключевую роль в реметилировании гомоцистеина в метионин, обеспечивая тем самым метильными группами многочисленные биохимические реакции [4]. Практически все ферменты реакций метилирования зависят от кофактора —

S-аденозил-метионина. Перенос метильной группы от S-аденозил-метионина на остаток дезоксицитозина в составе ДНК включен в процессы регуляции экспрессии, транскрипции и репарации генов, а в целом в механизм эпигенетического формирования фенотипа [3, 5, 6].

Вследствие дефицита 5-МТГФ возникает гипергомоцистеинемия (ГГЦ), а, как известно, уровень общего гомоцистеина (оГци) в плазме крови является независимым фактором риска ССЗ, в том числе АГ [6–8]. Большое количество современных исследований посвящено проблеме оптимального потребления ФК, связанного с уменьшением риска хронических заболеваний, не исключая АГ [9–12]. Нормы потребления ФК оцениваются в соотношении с параметром оГци, который рассматривается как важный показатель функционального дефицита ФК [2, 8, 13]. В свою очередь, для снижения уровня оГци при ГГЦ используют большие дозы ФК для уменьшения риска осложнений при ССЗ и в период беременности.

Считается, что благотворное влияние ФК на сосудистые функции напрямую связано с механизмом снижения уровня оГци [10]. Однако недавние исследования продемонстрировали положительные эффекты ФК, не связанные с уменьшением оГци [14], что указывает на наличие альтернативных механизмов. Например, фолаты могут взаимодействовать с эндотелиальным ферментом NO-синтазой и оказывать влияние на биодоступность NO и, следовательно, снижать образование агрессивного прооксиданта пероксинитрита [15, 16].

О роли глутатиона в развитии АГ свидетельствуют многочисленные публикации [17–19]. Глутатион в восстановленной форме (ГлВ) является важнейшим внутриклеточным регуляторным пептидом, основным антиоксидантом и фактором гомеостаза окислительно-восстановительного потенциала клетки. ГлВ-зависимые ферменты участвуют в предупреждении и ограничении окислительного стресса (ОС) [20, 21]. Гомеостаз глутатиона в клетке поддерживается согласованным действием глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР). При этом ГПО использует ГлВ в качестве косубстрата для восстановления избытка гидроперекисей липидов. Основная регуляторная функция ГР состоит в переводе окисленного глутатиона в его восстановленную форму для поддержания окислительно-восстановительного потенциала клетки и использования в ферментативных реакциях.

Для диагностики ФК-дефицита Всемирной организацией здравоохранения определены такие биомаркеры, как концентрация фолата в эритроцитах и плазме, а также уровень гомоцистеина в сыворот-

ке/плазме крови, которые можно использовать для терапевтического мониторинга при назначении ФК пациентам. Избыточное потребление ФК и рост ее концентрации в крови повышает риски эпигенетических эффектов этого витамина. Изучение причин дефицита фолата, разработка биомаркеров фолатного статуса важны для терапевтического мониторинга при использовании ФК для профилактики ССЗ. В связи с известной патогенетической ролью Гци, дефицита ФК и ОС была поставлена цель оценить взаимосвязь статуса ФК и наличия ГГЦ с ферментами метаболизма глутатиона и окислительно-восстановительным состоянием глутатиона эритроцитов при АГ.

### Материалы и методы

В работе использовались образцы крови от 43 больных с АГ (табл. 1), находившиеся на стационарном лечении в клиниках ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

Критериями включения в исследование были: наличие АГ с преимущественными поражениями сердца и/или почек и риском сердечно-сосудистых осложнений 1–4. В исследование не включали пациентов с мегалобластической анемией, сниженным уровнем витамина В12 и лабораторными признаками дефицита железа. Кроме того, исключались больные с наличием острых воспалительных процессов, онкогематологических и других онкопролиферативных заболеваний, а также с заболеваниями печени и беременностью. В период исследования и в предшествующие 3 месяца препараты ФК не назначались. Антигипертензивные препараты принимали все пациенты.

Генетический контроль МТГФР нами не проводился. Мы предполагаем, что наследственных форм ГГЦ среди пациентов нет, поскольку обычно при этих состояниях уровень оГци намного выше 30 мкМ при отсутствии поражения функции почек, а такие пациенты в исследовании не встретились.

Группу сравнения составили образцы крови от 32 близких по возрасту доноров без АГ, признаков воспалительного процесса и хронических заболеваний в анамнезе. Во всех случаях имелось информированное согласие обследуемых на анонимное использование полученных данных, а протокол исследования был одобрен этическим комитетом ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. Материалом исследования служила кровь, взятая из кубитальной вены, с гепарином в качестве антикоагулянта. Кровь центрифугировали 15 минут при 580 g. Эритроциты отмывали дважды холодным физиологическим раствором, замораживали и хранили в морозильной камере при  $-82^{\circ}\text{C}$  до проведения анализа. В 10% гемолизатах проводили определение активности

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ

Показатель	Больные АГ	Группа сравнения, референтный диапазон
Количество обследованных, чел	43	32
Мужчины/женщины, чел	11/32	12/20
Возраст, годы	61 (45–70)	55 (42–58)
САД, мм рт. ст.	130 (125–150)	100–130
ДАД, мм рт. ст.	80 (80–90)	< 80
Антигипертензивная терапия	да	нет
ОХС, мМ	4,9 (4,1–5,78)	3,5–5,5
Ожирение 1-й степени	11 %	нет
Ожирение 2-й степени	4,6 %	нет
Глюкоза, мМ	5,2 (4,7–6,0)	3,9–6,1
СД/НТГ	6/3	нет
Креатинин, мкМ, мужчины	0,104 (0,076–0,135)	0,053–0,106
Креатинин, мкМ, женщины	0,073 (0,058–0,109)	0,044–0,097
СКФ, мл/мин	89 (25–98)	> 90
Мочевина, мМ	6,35 (4,4–11,8)	2,9–7,5
Общий белок, г/л	69 (65–73)	65–85
АлАТ, ед/л	16 (11–20)	До 40
АсАТ, ед/л	18 (15–21)	До 42
Фибриноген, г/л	3,2 (2,7–4,3)	1,8–3,5
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,2 (3,6–4,7)	(4,1–5,1)
Гемоглобин, г/л	124,5 (113,2–134,8)	132–164
Цветной показатель	0,89 (0,81–0,94)	0,85–1,05
Витамин В12, пМ	285 (177–409)	133–679
оГци плазмы, мкМ	12,6 (8,0–19,0)	8,1 (6,5–10,9)
ФК плазмы, нМ	13,8 (10,6–18,3)	> 13,4

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин; СД — сахарный диабет; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; оГци — общий гомоцистеин; ФК — фолиевая кислота.

ферментов ГПО и ГР, а также концентрации ГлВ [22], которые рассчитывали на грамм гемоглобина. Концентрацию гемоглобина в 10% гемолизатах измеряли гемоглобинцианидным методом, используя наборы реагентов фирмы «Синтакон» (Россия). Окислительно-восстановительный потенциал эритроцитов оценивали по уровню ГлВ и активности ГР. Для определения концентрации оГци в плазме использовали метод жидкостной хроматографии, описанный нами ранее [9, 23].

Содержание глюкозы, креатинина, трансаминаз, витамина В12 определяли с помощью стандартных наборов фирмы Roche (США) для биохимического анализатора Cobas Integra. Определение концентрации общего холестерина проводили с использованием реактивов фирмы Abbott Clinical Chemistry (США). Концентрацию ФК в плазме крови определяли методом конкурентного иммунохемилюминесцентного анализа на иммуноферментном анализаторе Access 2 Immunoassay System (Beckman Coulter Inc., США), позволяющим оценить суммарный уровень фолатов, включая ФК экзогенного происхождения

и ее эндогенную активную форму 5-МТГФ. В изложении данных под термином ФК подразумевался суммарный уровень фолатов.

Используя референтные значения концентрации ФК в плазме крови, указанные производителем тест-системы, мы разделили основную группу пациентов с АГ на подгруппу 1 с нормальными показателями ( $\geq 13,4$  нМ) и подгруппу 2 с пониженными ( $< 13,4$  нМ) значениями.

Для определения наличия ГГЦ мы использовали величину оГци в плазме крови  $\geq 10,9$  мкМ, полученную в нашем предыдущем исследовании функционального дефицита ФК [8]. В соответствии с этим для удобства анализа основная группа была разделена нами на подгруппу 3 с отсутствием ГГЦ и подгруппу 4 с наличием ГГЦ.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы SPSS 21.0 for Windows. Результаты представляли в виде медианы и межквартильного размаха Me (Q1–Q3). Для проверки гипотезы о различии выборок использовали непараметрические критерии: в случае двух неза-

висимых выборок — Манна–Уитни, а для трех независимых выборок — Краскела–Уоллеса. При  $p < 0,05$  различия между выборками считали значимыми. Для оценки связей между показателями использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

### Результаты и их обсуждение

Как показали исследования, в основной группе больных АГ сдвиги в метаболизме ГлВ в эритроцитах выражались в снижении концентрации ГлВ и уменьшении активности ГПО и ГР, как с нормальным, так и со сниженным уровнем ФК в крови (табл. 2), что свидетельствует об угнетении системы глутатиона, характерного для ОС. Снижением активности ГР может объясняться истощение ресурса ГлВ, подтверждением чему служит положительная корреляция активности ГР с концентрацией ГлВ ( $R = 0,559$ ;  $p = 0,001$ ), выявленная в эритроцитах больных АГ. В литературе приводятся разноречивые данные об изменении активности ферментной системы глутатиона при АГ. Наблюдали как снижение активности ГР и ГПО [24, 25], так и повышение их активности в процессе лечения антигипертензивными препаратами [20, 26]. Снижение активности этих ферментов при АГ объясняли либо нарушением их экспрессии, либо инактивацией в условиях ОС [24].

В основной группе активность ГР положительно коррелировала с концентрацией ФК ( $R = 0,415$ ;  $p = 0,001$ ). В подгруппе 2 с пониженным уровнем ФК активность ГР была более низкой по сравнению с подгруппой 1 (табл. 2). Уровень ГлВ был также ниже в подгруппе 2 с недостаточностью ФК, а по активности ГПО эти подгруппы не различались.

Из таблицы 3 видно, что значения уровня ГлВ и активности ГР в подгруппе 4 у больных АГ с наличием ГГЦ были ниже значений этих показателей в подгруппе 3 у больных без ГГЦ.

В физиологических условиях Гци по пути транссульфурации через интермедиат цистатионин превращается в непосредственный предшественник глутатиона L-цистеин, который служит дополнительным источником для синтеза ГлВ. По разным оценкам, примерно половина внутриклеточного пула ГлВ в клетках печени человека происходит в результате реакций Гци-зависимого пути транссульфурации, который может приводить к увеличению скорости синтеза ГлВ в клетках в качестве адаптивного ответа на ОС. [27]. Однако хронический ОС может блокировать работу этого пути. Вопреки ожиданиям, увеличение концентрации оГци приводит не к повышению уровня ГлВ, а к еще большему снижению вследствие окислительной модификации ферментов [27]. Глутатион-зависимая ГПО ингибируется микромолярными концентрациями Гци, как *in vitro* [28], так и *in vivo* на уровне трансляции белка-фермента [29].

Из рисунка 1 видно, что, несмотря на отсутствие ГГЦ, активность ГР была ниже у больных АГ с дефицитом ФК, чем у больных АГ без дефицита. В этой же группе больных АГ без ГГЦ выявлена положительная корреляция ГР с ФК средней силы ( $R = 0,564$ ;  $p = 0,03$ ). Этот факт свидетельствует об особой роли ГР в ситуации недостаточности ФК при АГ.

Взаимосвязь ФК, оГци с метаболизмом глутатиона продемонстрирована при введении высоких доз

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛУТАТИОНА  
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С НОРМАЛЬНЫМ  
(ПОДГРУППА 1) И Пониженным (ПОДГРУППА 2) УРОВНЕМ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

Показатель	Группа сравнения (N = 32)	Подгруппа 1 (N = 19)	Подгруппа 2 (N = 24)
ГлВ, мкМ/г Нб	3,3 (2,4–3,8)	1,8 (1,5–4,6) $p^* = 0,005$	1,3 (0,9–2,1) $p^* = 0,001$ $p^{**} = 0,018$
ГР, Ед/г Нб	1,57 (1,23–2,06)	1,2 (0,9–2,0) $p^* = 0,001$	0,8 (0,5–1,1) $p^* = 0,001$ $p = 0,002^{**}$
ГПО, Ед/г Нб	15,05 (10,9–18,33)	6,2 (4,8–9,1) $p^* = 0,001$	7,3 (6,3–9,3) $p^* = 0,001$
оГци, мкМ	8,1 (6,5–10,9)	9,75 (7,03–13,95)	13,9 (9,55–22,85)
ФК, нМ	> 13,4	22,45 (16,95–34,75)	11,7 (9,75–13,55)
Вит В12, нМ	133–679	293 (186–410)	138 (198–416)

**Примечание:** ГлВ — глутатион восстановленный; ГР — глутатионредуктаза; ГПО — глутатионпероксидаза; оГци — общий гомоцистеин; ФК — фолиевая кислота;  $p^*$  — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей подгруппы с группой сравнения;  $p^{**}$  — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей подгрупп между собой.

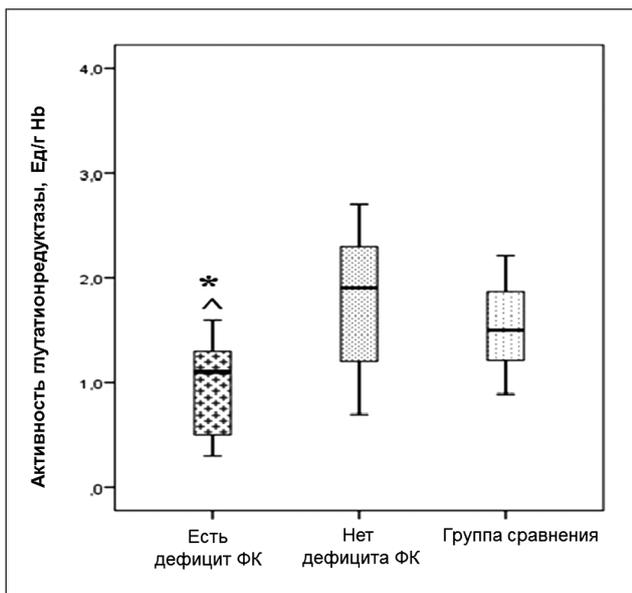
Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛУТАТИОНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ДЕФИЦИТОМ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ**

Показатель	Группа сравнения (N = 32)	Подгруппа 3 (N = 10)	Подгруппа 4 (N = 9)
ГлВ, мкМ/г Нв	3,3 (2,4–3,8)	1,9 (1,4–5,4)	1,5 (1,0–2,2) p* = 0,001 p** = 0,039
ГР, Ед/г Нв	1,57 (1,23–2,06)	1,3 (0,83–2,0)	0,9 (0,6–1,1) p* = 0,001 p** = 0,002
ГПО, Ед/г Нв	15,1 (10,9–18,3)	6,5 (5,8–8,9)	7,4(5,5–9,2)
оГци плазмы, мкМ	8,1 (6,5–10,9)	7,5 (6,4–8,6)	14,9 (13,1–24,9)
ФК плазмы, нМ	> 13,4	15,1 (12,4–21,8)	13,2 (9,9–16,9)

**Примечание:** ГлВ — глутатион восстановленный; ГР — глутатионредуктаза; ГПО — глутатионпероксидаза; оГци — общий гомоцистеин; ФК — фолиевая кислота; p\* — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей подгруппы с группой сравнения; p\*\* — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей подгрупп между собой.

**Рисунок 1. Влияние дефицита фолиевой кислоты на активность глутатионредуктазы у больных артериальной гипертензией в отсутствие гипергомоцистеинемии**



**Примечание:** ФК — фолиевая кислота; \* — статистически значимые различия ( $p = 0,02$ ) активности глутатионредуктазы при сравнении больных артериальной гипертензией с дефицитом и без дефицита фолиевой кислоты; ^ — статистически значимые различия ( $p = 0,001$ ) активности глутатионредуктазы между больными артериальной гипертензией с дефицитом фолиевой кислоты и группой сравнения.

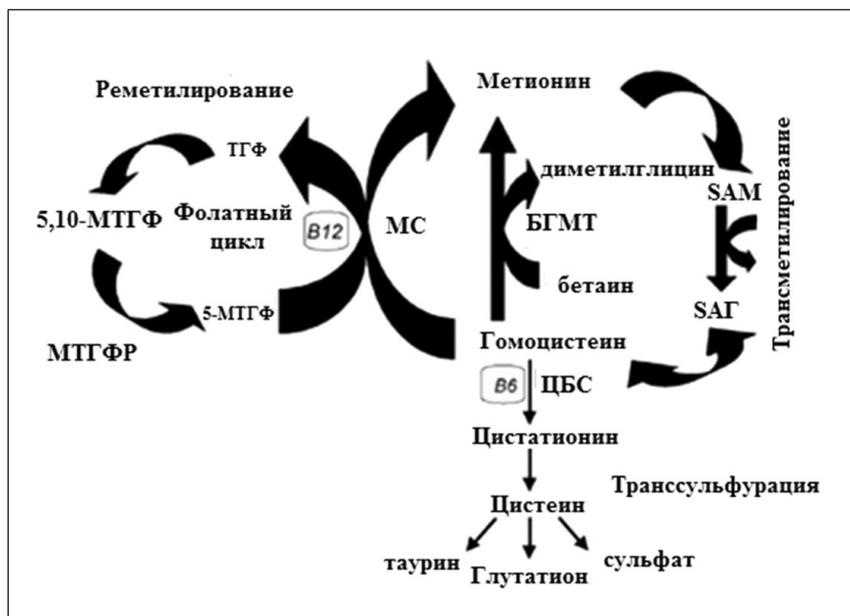
5-МТГФ (15 мг/сут) пациентам с ССЗ и ГГЦ [30]. Снижение уровня оГци сопровождалось повышением антиоксидантной активности путем снижения доли окисленной формы глутатиона и увеличения концентрации ГлВ в крови, что указывает на действие ФК как регулятора окислительно-восстановительного потенциала клетки, связанного с мета-

болизмом глутатиона. Эффект ФК может зависеть как от снижения ее потребления, так и от снижения активности фермента МТГФР, что связано также с уровнями кобаламина и оГци. Поскольку 5-МТГФ чувствителен к окислению, его окислительная деградация может стать существенной в условиях ОС. Так, супероксидные анион-радикалы вызывают расщепление фолатов [31], а усиленный катаболизм ФК может привести к развитию дефицита и увеличению потребности в фолатах, несмотря на адекватное диетическое потребление.

В целом, выявленная нами сниженная активность ГР и пониженный уровень ГлВ подтверждают связь нарушения метаболизма глутатиона с патогенезом АГ. О связи АГ с нарушениями метаболизма глутатиона свидетельствуют многие исследования [17–20]. Так, показано, что в мононуклеарных клетках у больных АГ снижаются уровень ГлВ, активность ферментов ГР и ГПО [32]. Снижение активности антиоксидантных ферментов при АГ объясняется снижением экспрессии или инактивацией ферментов в условиях ОС [32]. Антигипертензивное лечение способствует уменьшению ОС [33], приводя к повышению уровня ГлВ и снижению доли глутатиона окисленного при значительном усилении активности ферментов, участвующих в обмене глутатиона [20, 34].

Метаболизм глутатиона, дефицит ФК, ГГЦ и метилирование ДНК метаболически связаны посредством одноуглеродного обмена и путем транссульфурации (рис. 2) [35]. Ферменты, участвующие в метилировании ДНК, включая ДНК-метилтрансферазы, могут проявлять измененную активность в условиях недостаточности глутатионовой системы защиты клетки. Исследования *in vitro* показывают, что ис-

Рисунок 2. Метаболические пути, связывающие фолиевую кислоту, гомоцистеин и глутатион [35]



**Примечание:** рисунок адаптирован к данной публикации. ТГФ — тетрагидрофолат; 5,10-МТГФ — 5,10-метилентетрагидрофолат; МТГФР — метилентетрагидрофолатредуктаза; МС — метионинсинтаза; БГМТ — бетаин-гомоцистеин-метилтрансфераза; ЦБС — цистатионин-бета-синтаза; SAM — S-аденозилметионин; SAH — S-аденозилгомоцистеин.

тощение ГлВ в клетках приводит к глобальному гипометилированию ДНК, возможно, вследствие истощения S-аденозилметионина [36].

Взаимосвязь показателей уровня ГлВ и активности ГР с недостаточностью ФК, выявленная в нашем исследовании, свидетельствует о вовлечении глутатиона в развитие функционального дефицита фолатов при АГ. Поэтому у пациентов с АГ рекомендуется контролировать показатели метаболизма глутатиона и использовать ФК в комплексной терапии в случае ее функционального дефицита.

Целесообразность применения ФК при АГ убедительно показана в исследовании среди взрослых с АГ в Китае, у которых в анамнезе не было инсульта или инфаркта миокарда, а комбинированное использование эналаприла и ФК по сравнению с одним эналаприлом значительно снижало риск первого инсульта и инфаркта миокарда [37]. Эти результаты согласуются с преимуществами использования фолатов среди пациентов с АГ и низкими исходными уровнями фолата [38].

Вопрос, следует ли рекомендовать добавки ФК для вторичной профилактики ССЗ, остается открытым. Необходимы поиски новых маркеров скрытого функционального дефицита ФК и дополнительные данные крупномасштабных рандомизированных исследований.

### Заключение

Угнетение глутатион-зависимой системы эритроцитов связано со снижением уровня ГлВ, актив-

ности ГПО и ГР при АГ. Дефицит ФК и наличие ГГЦ способствуют сдвигу окислительно-восстановительного потенциала глутатиона эритроцитов вследствие уменьшения количества восстановленной формы глутатиона и снижения активности ГР. Причем даже незначительный дефицит фолатов усиливает недостаточность активности ГР независимо от уровня оГци. Показатель активности ГР в эритроцитах может рассматриваться как возможный фактор функционального дефицита ФК в отсутствие ГГЦ.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Pravenec M, Kozich V, Krijt J, Sokolová J, Zidek V, Landa V et al. Folate deficiency is associated with oxidative stress, increased blood pressure, and insulin resistance in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens.* 2013;26(1):135–140. doi:10.1093/ajh/hps015
2. Yi X, Zhou Y, Jiang D, Li X, Guo Y, Jiang X. Efficacy of folic acid supplementation on endothelial function and plasma homocysteine concentration in coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med.* 2014;7(5):1100–1110. doi:10.3892/etm.2014.1553
3. Stanger O. Physiology of folic acid in health and disease. *Curr Drug Metab.* 2002;3(2):211–223. doi:10.2174/1389200024605163
4. Anguera MC, Suh JR, Ghandour H, Nasrallah IM, Selhub J, Stover PJ. Methylene tetrahydrofolate synthetase regulates folate turnover and accumulation. *J Biol Chem.* 2003;278(32):29856–29862. doi:10.1074/jbc.M302883200
5. An Y, Feng L, Zhang X, Wang Y, Wang Y, Tao L et al. Dietary intakes and biomarker patterns of folate, vitamin B<sub>6</sub>, and vitamin B<sub>12</sub> can be associated with cognitive impairment by hypermethylation

- of redox-related genes NUDT15 and TXNRD1. *Clin Epigenetics*. 2019;11(1):139. doi:10.1186/s13148-019-0741-y
6. Cui S, Lv X, Li W, Li Z, Liu H, Gao Y et al. Folic acid modulates VPO1 DNA methylation levels and alleviates oxidative stress-induced apoptosis in vivo and in vitro. *Redox Biol*. 2018;19:81–91. doi:10.1016/j.redox.2018.08.005
  7. Полтавцева О. В., Нестеров Ю. И., Тепляков А. Т. Гомоцистеинемия у пациентов с артериальной гипертензией и цереброваскулярными осложнениями. *Сибирский медицинский журнал*. 2012;27(4):37–41. [Poltavtseva OV, Nesterov UI, Teplyakov AT. Homocysteinemia in patients with arterial hypertension and cerebrovascular complications. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2012;27(4):37–41. In Russian].
  8. Жлоба А. А., Субботина Т. Ф. Оценка фолатного статуса с использованием общего гомоцистеина у пациентов с гипертонической болезнью. *Российский медицинский журнал*. 2019;25(3):158–165. [The evaluation of folate status using total homocysteine in hypertensive patients. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal = Russian Medical Journal*. 2019;25(3):158–165. In Russian].
  9. Жлоба А. А. Лабораторная диагностика при гипергомоцистеинемии. *Клинико-лабораторный консиллиум*. 2009;26(1):49–60. [Zhloba AA. Laboratory diagnosis of hyperhomocysteinemia. *Kliniko-laboratornyy Konsillium = Clinical Laboratory Consillium*. 2009;26(1):49–60. In Russian].
  10. Essouma M, Noubiap JN. Therapeutic potential of folic acid supplementation for cardiovascular disease prevention through homocysteine lowering and blockade in rheumatoid arthritis patients. *Biomark Res*. 2015;3:24. doi:10.1186/s40364-015-0049-9
  11. Shen M, Tan H, Zhou S, Retnakaran R, Smith GN, Davidge ST et al. Serum folate shows an inverse association with blood pressure in a cohort of chinese women of childbearing age: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155801. doi:10.1371/journal.pone.0155801
  12. Verhaar MC, Stroes E, Rabelink TJ. Folates and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(1):6–13. doi:10.1161/hq0102.102190
  13. Wang Y, Jin Y, Wang Y, Li L, Liao Y, Zhang Y et al. The effect of folic acid in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(37):e17095. doi:10.1097/MD.000000000001709512
  14. Bunout D, Petermann M, Hirsch S, de la Maza P, Suazo M, Barrera G et al. Low serum folate but normal homocysteine levels in patients with atherosclerotic vascular disease and matched healthy controls. *Nutrition*. 2000;16(6):434–438. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(00\)00289-6](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(00)00289-6)
  15. Stanhewicz AE, Kenney WL. Role of folic acid in nitric oxide bioavailability and vascular endothelial function. *Nutr Rev*. 2017;75(1):61–70. doi:10.1093/nutrit/nuw053
  16. Yuyun MF, Ng LL, Ng GA. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. Where are we with therapy? *Microvasc Res*. 2018;119:7–12. doi:10.1016/j.mvr.2018.03.012
  17. Микашинович З. И., Нагорная Г. Ю., Коваленко Т. Д. Состояние кислородзависимых процессов в клетках крови подростков, страдающих артериальной гипертензией в сочетании с дискинезией желчевыводящих путей. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2013;(3):60–62. doi:10.21886/2219-8075-2013-3-60-62. [Mikashinovich ZI, Nagornaya GJ, Kovalenko TD. The role of antioxidant enzymes in pathogenesis of arterial hypertension at teenagers. *Med Herald South Russ*. 2013;(3):60–62. doi:10.21886/2219-8075-2013-3-60-62. In Russian].
  18. Montezano AC, Touyz RM. Molecular mechanisms of hypertension — reactive oxygen species and antioxidants: a basic science update for the clinician. *Can J Cardiol*. 2012;28(3):288–295. doi:10.1016/j.cjca.2012.01.017
  19. Montezano AC, Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular nox, and hypertension: focus on translational and clinical research. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(1):16–182. doi:10.1089/ars.2013.5302
  20. Rybka J, Kupczyk D, Kędziora-Kornatowska K, Motyl J, Czuczajko J, Szewczyk-Golec K et al. Glutathione-related antioxidant defense system in elderly patients treated for hypertension. *Cardiovasc Toxicol*. 2011;11(1):1–9. doi:10.1007/s12012-010-9096-5
  21. Ballatori N, Krance SM, Notenboom SN, Shi S, Tieu K, Hammond CL. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases. *Biol Chem*. 2009;390(3):191–214. doi:10.1515/BC.2009.033
  22. Александрова Л. А., Миронова Ж. А., Филиппова Н. А., Трофимов В. А. Состояние системы глутатиона в эритроцитах у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2015;14(4):60–65. doi:10.24884/1682-6655-2015-14-4-60-65. [Alexandrova LA, Mironova JA, Filippova NA, Trjofimov VI. Glutathione metabolism of erythrocytes in the paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Regionarnoe Krovoobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2015;14(4):60–65. doi:10.24884/1682-6655-2015-14-4-60-65. In Russian].
  23. Zhloba AA, Subbotina TF. Homocysteinylolation score of high molecular weight plasma proteins. *Amino Acids*. 2014;46(4):893–899. doi:10.1007/s00726-013-1652-4
  24. Chaves FJ, Mansego ML, Blesa S, Gonzalez-Albert V, Jimenez J, Tormos MC et al. Inadequate cytoplasmic antioxidant enzymes response contributes to the oxidative stress in human hypertension. *Am J Hypertens*. 2007;20(1):62–69. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.06.006
  25. Silva AP, Marinho C, Goncalves MC, Monteiro C, Laires MJ, Falcao LM et al. Decreased erythrocyte activity of methemoglobin and glutathione reductases may explain age-related high blood pressure. *Rev Port Cardiol*. 2010;29(3):403–412.
  26. Grossman E. Does increased oxidative stress cause hypertension? *Diabetes Care*. 2008;31(Suppl. 2):185–189. doi:10.2337/dc08-s246
  27. Mosharov E, Cranford MR, Banerjee R. The quantitatively important relationship between homocysteine metabolism and glutathione synthesis by the transsulfuration pathway and its regulation by redox changes. *Biochemistry*. 2000;39(42):13005–13011. doi:10.1021/bi001088w
  28. Chen N, Liu Y, Greiner CD, Holtzman JL. Physiologic concentrations of homocysteine inhibit the human plasma GSH peroxidase that reduces organic hydroperoxides. *J Lab Clin Med*. 2000;136(1):58–65. doi:10.1067/mlc.2000.107692
  29. Handy DE, Zhang Y, Loscalzo J. Homocysteine down-regulates cellular glutathione peroxidase (GPx1) by decreasing translation. *J Biol Chem*. 2005;280(16):15518–15525. doi:10.1074/jbc.M501452200
  30. Caruso R, Campolo J, Sedda V, De Chiara B, Dellanoce C, Baudo F et al. Effect of homocysteine lowering by 5-methyltetrahydrofolate on redox status in hyperhomocysteinemia. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;47(4):549–555. doi:10.1097/01.fjc.0000211748.16573.31
  31. Shaw S, Jayatilleke E, Herbert V, Colman N. Cleavage of folates during ethanol metabolism. *Biochem J*. 1989;257(1):277–280. doi:10.1042/bj2570277
  32. Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr*. 2004;134(3):489–492. doi:10.1093/jn/134.3.489
  33. Brain KL, Allison BJ, Niu Y, Cross CM, Itani N, Kane AD et al. Intervention against hypertension in the next generation

programmed by developmental hypoxia. *PLOS Biology*. 2019; 17(1): e2006552. doi:10.1371/journal.pbio.2006552

34. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Antihypertensive drugs and reversing of endothelial dysfunction in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2000;2(1):64–70. doi:10.1007/s11906-000-0061-8

35. Austin R, Lentz S, Werstuck, G. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ*. 2004;11(Suppl. 1): S56–S64. doi:10.1038/sj.cdd.4401451

36. Niedzwiecki MM, Hall MN, Liu X, Oka J, Harper KN, Slavkovich V et al. Blood glutathione redox status and global methylation of peripheral blood mononuclear cell DNA in Bangladeshi adults. *Epigenetics*. 2013;8(7):730–738. doi:10.4161/epi.25012

37. Mahajan AS, Babbar R, Kansal N, Agarwal SK, Ray PC. Antihypertensive and antioxidant action of amlodipine and vitamin C in patients of essential hypertension. *J Clin Biochem Nutr*. 2007;40(2):141–147. doi:10.3164/jcbn.40.141

38. Huo Y, Li J, Qin X, Huang Y, Wang X, Gottesman RF et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: The CSPPT Randomized Clinical Trial. *J Am Med Assoc*. 2015;313(13):1325–1335. doi:10.1001/jama.2015.2274

#### Информация об авторах

Александрова Людмила Александровна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела биохимии Научно-образовательного института биомедицины ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, e-mail: Laa2004@mail.ru;

Субботина Татьяна Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории биохимического мониторинга отдела биохимии Научно-образовательного института биомедицины ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, e-mail: subbotina2002@mail.ru;

Жлоба Александр Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела биохимии Научно-образовательного института биомедицины ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, e-mail: zhloba@mail.spbnit.ru.

#### Author information

Lyudmila A. Aleksandrova, PhD in Biology Sciences, Senior Researcher, Biochemistry Department, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, e-mail: Laa2004@mail.ru;

Tatyana F. Subbotina, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of Biochemical Monitoring, Biochemistry Department, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, e-mail: subbotina2002@mail.ru;

Aleksandr A. Zhloba, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Biochemistry Department, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, e-mail: zhloba@mail.spbnit.ru.