

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331:577.164.17

Ассоциация уровня фолиевой кислоты плазмы с показателями метаболизма глутатиона у больных гипертонической болезнью с коморбидными заболеваниями

Л. А. Александрова, Т. Ф. Субботина, Ж. И. Ионова,
О. А. Беркович, А. А. Жлоба

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

Контактная информация:

Александрова Людмила
Александровна,
ФГБОУ ВО «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
01.09.21 и принята к печати 02.11.21.

Резюме

Актуальность. Гипертоническая болезнь (ГБ) характеризуется высокой частотой коморбидности. Индивидуальный подход к ведению таких больных с учетом всех патологий требует новых маркеров для дифференциальной диагностики. Патофизиология большинства сопутствующих заболеваний тесно связана с эндотелиальной дисфункцией, запускаемой дисбалансом окислительно-восстановительных процессов. **Цель работы** — в оценке взаимосвязи уровня фолиевой кислоты (ФК) в плазме крови и состояния окислительно-восстановительной системы глутатиона эритроцитов у пациентов с ГБ и сопутствующим поражением органов-мишеней при сердечно-сосудистых заболеваниях (ГБ + ССЗ), хронической болезни почек (ГБ + ХБП) и дисциркуляторной энцефалопатии (ГБ + ДЭ). **Материалы и методы.** В образцах крови от 93 больных ГБ, находившихся на стационарном лечении в клиниках ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, и 30 доноров, составивших референтную группу, определяли концентрацию ФК в плазме, а также содержание глутатиона восстановленного (ГлВ) и активность глутатионредуктазы (ГР) в эритроцитах. **Результаты.** У больных ГБ с дефицитом ФК выявлено более низкое содержание ГлВ и активности ГР в эритроцитах, чем у больных ГБ без дефицита и в референтной группе. В группах пациентов ГБ + ССЗ и ГБ + ДЭ уровень ГлВ и активность ГР коррелировали с содержанием ФК в плазме и были ниже в подгруппах с дефицитом ФК. В подгруппах с нормальным содержанием ФК эти параметры не отличались от референтных показателей. **Заключение.** Параметры ГлВ и ГР при ГБ + ССЗ и ГБ + ДЭ, но не ГБ + ХБП могут рассматриваться как потенциальные маркеры функционального дефицита ФК.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, коморбидность, глутатион, глутатионредуктаза, фолиевая кислота

Для цитирования: Александрова Л. А., Субботина Т. Ф., Ионова Ж. И., Беркович О. А., Жлоба А. А. Ассоциация уровня фолиевой кислоты плазмы с показателями метаболизма глутатиона у больных гипертонической болезнью с коморбидными заболеваниями. Артериальная гипертензия. 2022;28(1):67–75. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-67-75

Association of plasma folic acid levels with parameters of glutathione metabolism in hypertensive patients with comorbid diseases

L. A. Alexandrova, T. F. Subbotina, Zh. I. Ionova,
O. A. Berkovich, A. A. Zhloba
Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Lyudmila A. Alexandrova,
Pavlov University,
6–8 L. Tolstoy street, St Petersburg,
197022 Russia.
E-mail: laa2004@mail.ru

Received 1 September 2021;
accepted 2 November 2021.

Abstract

Objective. Hypertension (HTN) is characterized by a high incidence of comorbidity. An individual approach to the management of such patients requires new markers for differential diagnosis. The pathophysiology of most comorbidities is closely related to endothelial dysfunction triggered by an imbalance in redox processes. **The aim** of this work is to assess the relationship between plasma level of folic acid (FA) and the state of the redox system of erythrocyte glutathione in patients with HTN and concomitant target organ damage in cardiovascular diseases (HTN + CVD), chronic kidney disease (HTN + CKD) and discirculatory encephalopathy (HTN + DE). **Design and methods.** We enrolled 93 patients with HTN admitted to the clinics of the Pavlov University, and 30 donors of the reference group. We assessed plasma concentration of folic acid, the content of reduced glutathione (GSH) and the activity of glutathione reductase (GR) in erythrocytes. **Results.** In HTN patients with the deficiency of FA, a lower content of GSH and activity of GR in erythrocytes were found compared to the HTN patients without deficiency and the reference group. In the groups HTN + CVD and HTN + DE, the GSH level and GR activity correlated with the plasma concentration of FA and were lower in the subgroups with FA deficiency. In subgroups with normal FA content, these parameters did not differ from the reference indicators. **Conclusions.** The parameters of GSH and GR in patients with HTN + CVD and HTN + DE, but not HTN + CKD, can be considered as potential markers of functional FA deficiency.

Key words: hypertension, comorbidity, glutathione, glutathione reductase, folic acid

For citation: Alexandrova LA, Subbotina TF, Ionova Zhi, Berkovich OA, Zhloba AA. Association of plasma folic acid levels with parameters of glutathione metabolism in hypertensive patients with comorbid diseases. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(1):67–75. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-67-75

Введение

Отличительной особенностью гипертонической болезни (ГБ) является высокая частота коморбидности. Пациенты с ГБ часто имеют одну или несколько сопутствующих патологий. Наиболее часто встречаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), хроническая болезнь почек (ХБП), дисциркуляторные энцефалопатии (ДЭ).

ГБ нередко сопровождается дефицитом фолиевой кислоты (ФК) [1–3]. Основной активный метаболит 5-метилтетрагидрофолат (5-МТГФ) является продуктом ферментативной реакции, катализируемой метилтетрагидрофолатредуктазой (МТГФР). Его участие в переносе одноуглеродных групп заключается в реметилировании гомоцистеина в метионин и обеспечении метильными группами многочис-

ленных биохимических реакций [4]. Практически все ферменты реакций метилирования зависят от кофермента S-аденозил-метионина. Например, фолаты могут взаимодействовать с эндотелиальным ферментом NO-синтазой и оказывать влияние на биодоступность NO и, следовательно, снижать образование агрессивного прооксиданта пероксинитрита [5, 6].

Роль глутатиона в развитии ГБ отражена в многочисленных публикациях [7–9]. Глутатион свои функции в качестве важнейшего внутриклеточного регуляторного пептида, основного антиоксиданта и фактора гомеостаза окислительно-восстановительного потенциала клетки осуществляет в восстановленной форме (ГлВ). ГлВ-зависимые ферменты участвуют в предупреждении и ограничении окислительного стресса [10, 11]. Гомеостаз глутатиона в клетке поддерживается с помощью глутатионредуктазы (ГР), основная регуляторная функция которой состоит в переводе окисленного глутатиона в его восстановленную форму для поддержания окислительно-восстановительного потенциала клетки и использования в ферментативных реакциях.

ФК-дефицит по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения определяют по концентрации ФК в эритроцитах и плазме, а также по уровню гомоцистеина в сыворотке/плазме крови, что важно использовать для терапевтического мониторинга при назначении ФК пациентам. Дефицит ФК при ГБ также возможен без гипергомоцистеинемии [12–14]. Избыточное потребление ФК и рост ее концентрации в крови повышают риски эпигенетических эффектов этого витамина. Изучение причин дефицита фолата, разработка биомаркеров фолатного статуса важны для терапевтического мониторинга при использовании препаратов ФК в профилактике осложнений. В связи с известной патогенетической ролью дефицита ФК и окислительного стресса была поставлена цель — оценить взаимосвязь статуса ФК с окислительно-восстановительной системой глутатиона эритроцитов у пациентов с ГБ и сопутствующим поражением органов-мишеней при ССЗ, ХБП и ДЭ.

Материалы и методы

Основную группу исследования составили 93 пациента с ГБ, находившиеся на плановом обследовании в клиниках ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России. Соответственно заболеваниям, сопровождающим ГБ, были образованы подгруппы пациентов: ГБ + ССЗ, ГБ + ХБП и ГБ + ДЭ.

В подгруппу ГБ + ССЗ включены больные ГБ с преимущественными поражениями сердца, риском сердечно-сосудистых осложнений 1–4, атеро-

склерозом, включая ишемическую болезнь сердца. Подгруппу ГБ + ХБП составили больные ГБ с ХБП 3А–4-й стадии (табл. 1) и наличием ДЭ 1–2-й степени с цефалгиями смешанного генеза, с сенситивной атаксией. В исследование не включали пациентов со сниженным уровнем витамина В12 и признаками мегалобластической анемии. 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 приема препаратов ФК не проводилось. Антигипертензивные препараты принимали все пациенты.

Группу сравнения составили образцы крови от 30 (11 мужчин и 19 женщин) доноров в возрасте 55 (42–58) лет без ГБ, 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 ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России. 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 –80 °С до проведения анализа. В 10% гемолизатах проводили определение ферментативной активности ГР и концентрации ГлВ [15], 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. 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). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по креатинину с использованием формулы СКД-EPI. 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.

Таблица 1

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
И РАЗЛИЧНЫМИ КОМОРБИДНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Показатель (референтный диапазон)		Подгруппа 1 ГБ + ССЗ n = 52	Подгруппа 2 ГБ + ХБП n = 13	Подгруппа 3 ГБ + ДЭ n = 28	p-значение
Возраст, годы		58 (52–66)	63 (53–70)	64 (59–68)	0,12
АДоф систолическое, мм рт. ст. (100–130)		140 (130–150)	135 (130–150)	130 (120–135)	0,019
АДоф диастолическое, мм рт. ст. (< 80 мм рт. ст.)		80 (80–90)	80 (85–90)	80 (70–80)	0,005
ФК, нМ (> 13,4 нМ)		14,7 (10,2–19,4)	11,9 (10,5–14,4)	15,3 (10,6–23,1)	0,35
Частота дефицита ФК, n (%)		23 (44)	9 (68)	12 (42)	0,25
Витамин В12, пМ (133–679)		272 (198–413)	321 (271–74)	311 (258–428)	0,21
Содержание гемоглобина, г/л	жен (120–140)	130 (121–138)	112 (95–129)	139 (125–142)	0,016 p ₁₋₂ = 0,041 p ₃₋₂ = 0,017
	муж 130–160	133 (124–153)	110 (95–159)	144 (139–158)	0,93
Цветовой показатель (0,85–1,05)		0,90 (0,80–0,94)	0,90 (0,82–0,94)	0,92 (0,88–0,96)	0,24
Глюкоза, мМ (3,9–6,1 мМ)		5,2 (4,7–5,8)	5,5 (5,0–6,9)	5,2 (5,0–5,5)	0,27
Креатинин, мкМ	жен (44–97)	70 (61–74)	118 (97–201)	69 (61–74)	0,016 p ₁₋₂ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,000
	муж (53–106)	93 (72–103)	139 (126–968)	81 (0,068–0,094)	0,002 p ₁₋₂ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (> 90 мл/мин/1,73 м ²)		82,9 (73,0–93,7)	41,3 (20,4–50,1)	83,5 (70,3–95,5)	0,000 p ₁₋₂ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,000
ОХС, мМ (3,5–5,5 мМ)		4,7 (3,6–5,7)	4,8 (3,9–5,6)	4,8 (3,9–5,9)	0,46
ХСЛНП, мМ (1,68–4,53 мМ)		2,68 (1,70–3,40)	2,69 (1,67–3,19)	2,64 (1,78–3,28)	0,82
ХСЛВП, мМ (≥ 1,55 мМ)		1,53 (1,13–1,86)	1,59 (1,10–2,13)	1,51 (1,32–1,82)	0,48
ХСЛОНП, мМ (0,6–1,1 мМ)		0,61 (0,40–0,93)	0,67 (0,48–0,81)	0,61 (0,43–0,89)	0,91
КА (< 3,00)		2,2 (1,7–3,1)	1,9 (1,3–3,3)	1,9 (1,7–2,8)	0,53

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ХБП — хроническая болезнь почек; ДЭ — дисциркуляторная энцефалопатия; АДоф — артериальное давление офисное; ФК — фолиевая кислота; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ОХС — общий холестерин; ХСЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХСЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХСЛОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; КА — коэффициент атерогенности; p — уровень значимости различий между тремя группами с учетом критерия Краскела–Уоллеса (числовые данные) и точного критерия Фишера (категориальные данные); p₁₋₂ и p₂₋₃ — уровни значимости различий между группами 1–2 и 2–3 соответственно, с использованием поправки Бонферрони.

Используя референсные значения концентрации ФК в плазме крови, указанные производителем тест-системы, мы разделили основную группу пациентов с ГБ на подгруппу 1 с нормальными значениями (≥ 13,4 нМ) и подгруппу 2 с пониженными (< 13,4 нМ) значениями.

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 незави-

симых выборок — Манна–Уитни, а для нескольких независимых выборок — критерий Краскела–Уоллеса. При попарном сравнении в этом случае применяли поправку Бонферрони. При p < 0,05 различия между выборками считали значимыми. Для оценки связей использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты

Данные таблицы 1 показывают, что пациенты подгруппы ГБ + ХБП в дополнение к сниженным величинам скорости клубочковой фильтрации и по-

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛУТАТИОНА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
В СРАВНЕНИИ С РЕФЕРЕНТНОЙ ГРУППОЙ**

Показатель	Основная группа, n = 93	Референтная группа, n = 30	p-значение
ГлВ, мкМ/г Нб	1,8 (1,3–3,4)	3,2 (2,4–3,8)	0,001
ГР, Ед/г Нб	1,1 (0,8–1,7)	1,5 (1,2–1,9)	0,001

Примечание: ГлВ — глутатион восстановленный; ГР — глутатионредуктаза; p — уровень статистической значимости различий при сравнении показателей основной и референтной групп (критерий Манна–Уитни).

вышенному уровню креатинина отличались существенно более низкими уровнями гемоглобина по сравнению с пациентами других подгрупп, что было ожидаемо. Тем не менее по уровням ФК, как и по частоте фолиеводефицитных состояний, подгруппы между собой статистически значимо не различались. По другим рутинным клинико-биохимическим показателям существенных различий между подгруппами также не было выявлено.

Показатели метаболизма глутатиона у пациентов в сравнении с референтной группой приведены в таблице 2. Медианная концентрация ГлВ у пациентов с ГБ была ниже в 1,8 раза ($p = 0,001$), а медиана активности ГР — в 1,5 раза ($p = 0,001$), чем в референтной группе (табл. 2).

Уровень ФК положительно коррелировал с концентрацией ГлВ ($R = 0,378$, $p = 0,001$) и активностью ГР ($R = 0,374$, $p = 0,001$), а показатели ГлВ и ГР коррелировали между собой ($R = 0,582$, $p = 0,001$). Корреляции параметров метаболизма глутатиона с уровнем артериального давления, наличием ишемической болезни сердца, сахарного диабета

и изученными общелабораторными показателями, в том числе с уровнем гемоглобина, не выявлены.

Как видно из рисунка 1, статистически значимые различия были обнаружены между подгруппами с нормальным уровнем ФК (подгруппа 1) и ее дефицитом (подгруппа 2). Уровень ГлВ (рис. 1А) в подгруппе 2 был почти в 2 раза ниже, чем в референтной группе ($p = 0,001$) и подгруппе 1 ($p = 0,001$). Активность ГР (рис. 1В) в подгруппе 2 по медиане была ниже в 1,5 раза ($p = 0,001$) по сравнению с этим показателем в подгруппе 1 и в 1,7 раза ($p = 0,001$), чем в референтной группе.

Анализ полученных данных референтной группы и подгрупп пациентов с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы ГБ + ССЗ, почек ГБ + ХБП и мозга ГБ + ДЭ показал статистически значимое снижение уровня ГлВ и активности ГР в этих подгруппах (рис. 2). Наиболее выраженное снижение уровня ГлВ выявлено в подгруппе ГБ + ДЭ. По медиане этот показатель был почти в 2 раза меньше, чем в референтной группе, и в 1,7 раза ниже, чем в подгруппе ГБ + ССЗ.

Рисунок 1. Уровень глутатиона восстановленного (А) и активность глутатионредуктазы (В) в эритроцитах в референтной группе, у больных гипертонической болезнью с нормальным (подгруппа 1) и пониженным (подгруппа 2) уровнем фолиевой кислоты

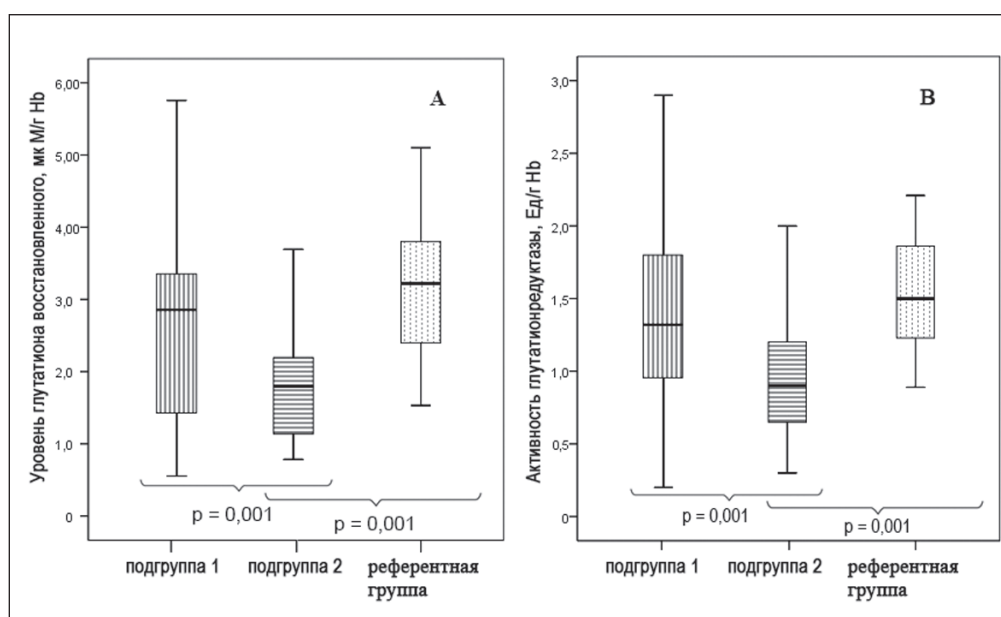
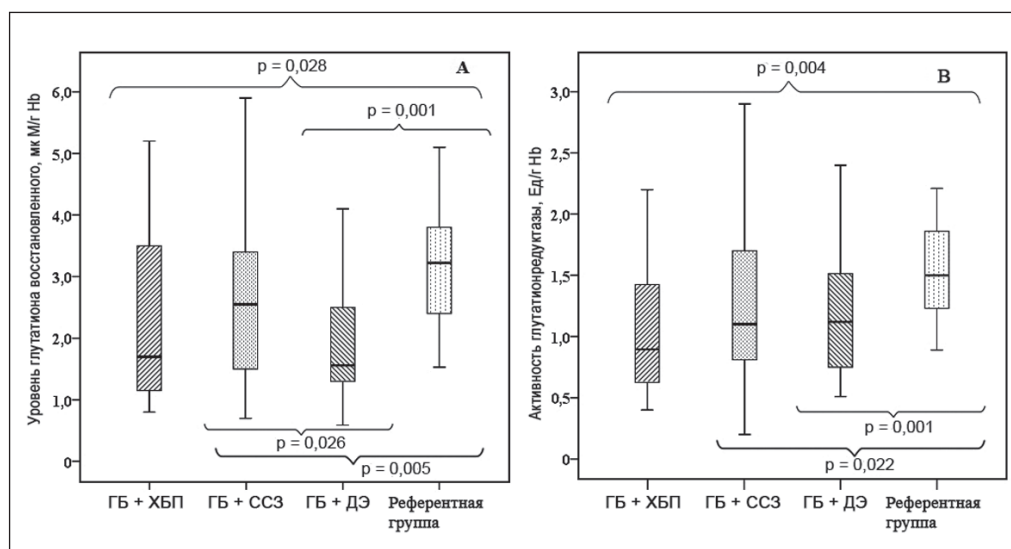


Рисунок 2. Уровень глутатиона восстановленного (А) и активность глутатионредуктазы (Б) в эритроцитах в подгруппах больных гипертонической болезнью с поражением различных органов-мишеней и в референтной группе



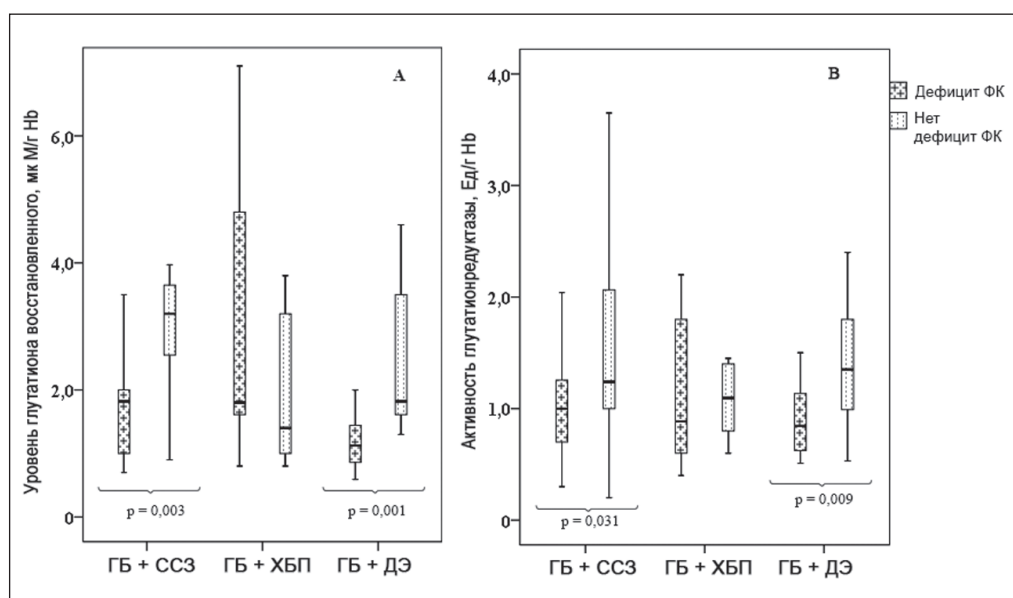
Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ХБП — хроническая болезнь почек; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ДЭ — дисциркуляторная энцефалопатия.

В подгруппе ГБ + ССЗ прослеживались положительные корреляции слабой силы между параметрами ГлВ и ФК ($R = 0,287$, $p = 0,036$), ГР и ФК ($R = 0,258$, $p = 0,047$), а также ГлВ и ГР средней силы ($R = 0,569$, $p = 0,001$). Корреляции большей силы и большей статистической значимости выявили в подгруппе ГБ + ДЭ между ГлВ и ФК ($R = 0,542$, $p = 0,003$), ГР и ФК ($R = 0,616$, $p = 0,001$), а ГР и ГлВ коррелировали ($R = 0,475$, $p = 0,011$) между собой.

В подгруппе ГБ + ХБП коррелировали только ГлВ и ГР между собой ($R = 0,659$, $p = 0,001$), но не с ФК.

При разделении пациентов с ГБ и коморбидными заболеваниями по признаку дефицита ФК внутри групп состояние показателей глутатиона было различным (рис. 3). В подгруппах ГБ + ССЗ и ГБ + ДЭ с дефицитом ФК значения ГлВ и ГР были ниже, чем в соответствующих подгруппах с нормальным уровнем ФК, а также ниже референтных значений.

Рисунок 3. Уровень глутатиона восстановленного (А) и активность глутатионредуктазы (Б) в эритроцитах в подгруппах больных гипертонической болезнью с коморбидными заболеваниями с дефицитом и нормальным уровнем фолиевой кислоты



Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ХБП — хроническая болезнь почек; ДЭ — дисциркуляторная энцефалопатия.

При этом как в подгруппе ГБ + ССЗ, так и в подгруппе ГБ + ДЭ параметры ГР и ГлВ положительно коррелировали с уровнем ФК. У больных группы ГБ + ХБП снижение концентрации ГлВ и активности ГР не зависело от наличия или отсутствия дефицита ФК, и в обеих подгруппах было статистически значимо ниже референтных величин.

Обсуждение

Как следует из полученных данных, на фоне примерно одинакового содержания ФК в плазме крови во всех трех группах пациентов с ГБ с различными коморбидными патологиями ГБ + ССЗ, ГБ + ДЭ и ГБ + ХБП наблюдались сопоставимое снижение уровня ГлВ и угнетение активности ГР, что характерно для ГБ в целом [7–10]. Низкая концентрация ГлВ и низкая активность ГР у пациентов с ГБ подтверждают мнение, отраженное в литературе [14, 16, 17], об участии глутатиона в патогенезе артериальной гипертензии.

Корреляция параметров метаболизма глутатиона и содержания ФК в крови оказалась характерна для больных ГБ с преимущественным поражением ССЗ и при ДЭ. При ХБП эта зависимость не так явна, возможно, вследствие малочисленности исследованной группы или влияния других факторов.

О значении метаболизма ФК в эритроцитах свидетельствует тот факт, что более 80 % фолатов в кровяном русле содержатся в эритроцитах, а остальная часть — в сыворотке крови. С дефицитом фолатов связывают нарушения кроветворения в костном мозге, снижение количества эритроцитов и уровня гемоглобина, приводящие к развитию анемии. С недавнего времени дефицит фолатов рассматривают в качестве патогенетического фактора в более широком ракурсе [6].

Общей причиной развития системных сдвигов при артериальной гипертензии признается эндотелиальная дисфункция, приводящая к васкулярным патологиям вследствие нарушения окислительно-восстановительного состояния клетки и снижения биодоступности оксида азота [18, 19].

Разнообразные эндотелиальные факторы, кроме регуляции тонуса сосудов и артериального давления, также участвуют в контроле сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга. Известно регуляторное действие эндотелия на диффузионные процессы продуктов метаболизма, воды, ионов через мембраны, связанное с фильтрационной функцией почек [20]. С нарушениями метаболизма оксида азота, фактора вазодилатации, синтезирующегося в эндотелиальных клетках eNO-синтазой, связаны многие заболевания, включая ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда,

невротическую депрессию, эпилепсию, нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона) [19, 21]. Одним из проявлений дефицита ФК является нейропатия. Она возникает вследствие нарушения метилирования миелина, приводящего к ее повреждению оболочки нервных окончаний и нарушению проводимости нервных импульсов, результатом которой является депрессия, когнитивные расстройства и болезнь Альцгеймера.

Понимание роли эндотелия в патогенезе ССЗ привело к взгляду на него как на мишень для профилактики и лечения связанных с эндотелиальной дисфункцией патологических процессов. Глутатион является сигнальной молекулой, тесно связанной с транспортом, депонированием, высвобождением NO и поддержанием окислительно-восстановительного потенциала клетки [22].

Полученные нами данные, с одной стороны, подтверждают угнетение метаболизма глутатиона как признака окислительного стресса и сдвига окислительно-восстановительного потенциала клетки при ГБ с повреждением основных органов-мишеней, с другой стороны, указывают на взаимосвязь развития ССЗ и ДЭ с недостаточностью ФК. Эта взаимосвязь может быть использована для разработки методов диагностики и предупреждения коморбидных заболеваний, вызванных эндотелиальной дисфункцией и ОС. Возможность использования препаратов ФК для нормализации метаболизма глутатиона путем воздействия на окислительный стресс и функции эндотелия, которые признаны пусковым фактором развития ССЗ и ДЭ, представляется перспективной. Параметры ГлВ и ГР в эритроцитах могут быть использованы для контроля необходимости и эффективности терапии препаратами ФК. Это особенно важно, поскольку, несмотря на значительный прогресс в понимании патофизиологии ГБ человека и большой арсенал антигипертензивных препаратов, по-прежнему существует недостаток средств для предотвращения развития патологии органов-мишеней. Необходимы дополнительные исследования для разработки конкретных индивидуализированных методов лечения, в частности, с использованием ФК, основанных на механизмах, направленных на поддержание окислительно-восстановительного потенциала внутриклеточного глутатиона. Эти методы лечения можно применять на гораздо более ранней стадии, когда отклонения от нормы легче поддаются коррекции.

Финансирование / Financing

Исследование выполнено в рамках государственного задания. / The study was carried out within the framework of the state task.

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. Anguerra 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. 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
6. 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
7. 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].
8. 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
9. 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
10. Rybka J, Kupczyk D, Kędziora-Kornatowska K, Motyl J, Czuczejko 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
11. 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
12. 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. doi:10.1016/S0899-9007(00)00289-6
13. Ogilvie RP, Lutsey PL, Heiss G, Folsom AR, Steffen LM. Dietary intake and peripheral arterial disease incidence in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(3):651–659. doi:10.3945/ajcn.116.137497
14. 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 [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. In Russian].
15. 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 Kровоobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2015;14(4):60–65. doi:10.24884/1682-6655-2015-14-4-60-65. In Russian].
16. 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
17. Da Silva AP, Marinho C, Gonçalves MC, Monteiro C, Laires MJ, Falcão 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.
18. Rao KNS, Shen X, Pardue S, Krzywanski DM. Nicotinamide nucleotide transhydrogenase (NNT) regulates mitochondrial ROS and endothelial dysfunction in response to angiotensin II. *Redox Biol*. 2020;36:101650. doi:10.1016/j.redox.2020.101650
19. Chignalia AZ, Isbatan A, Patel M, Ripper R, Sharlin J, Shosfy J et al. Pressure-dependent NOS activation contributes to endothelial hyperpermeability in a model of acute heart failure. *Biosci Rep*. 2018;38(6): BSR20181239. doi:10.1042/BSR20181239
20. Hsu CN, Tain YL. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system to prevent hypertension and kidney disease of developmental origins. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2298. doi:10.3390/ijms22052298
21. Lee H, Kim E. Repositioning medication for cardiovascular and cerebrovascular disease to delay the onset and prevent progression of Alzheimer's disease. *Arch Pharm Res*. 2020;43(9):932–960. doi:10.1007/s12272-020-01268-5
22. Wang K, Dong Y, Liu J, Qian L, Wang T, Gao X et al. Effects of REDOX in regulating and treatment of metabolic and inflammatory cardiovascular diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:5860356. doi:10.1155/2020/5860356

Информация об авторах

Александрова Людмила Александровна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимического скрининга отдела биохимии НОИ биомедицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5962-7105, e-mail: laa2004@mail.ru;

Субботина Татьяна Федоровна — доктор медицинских наук, руководитель лаборатории биохимического скрининга отдела биохимии НОИ биомедицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2278-8391, e-mail: subbotina2002@mail.ru;

Ионова Жанна Игоревна — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом кардиологии, эндокринологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ

им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0001–5795–4006, e-mail: zhanna@ncmed.me;

Беркович Ольга Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом кардиологии, эндокринологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, заведующая лабораторией ишемической болезни сердца Института сердечно-сосудистых заболеваний ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–5358–5968, e-mail: oberkovich@mail.ru;

Жлоба Александр Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела биохимии НОИ биомедицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0003–0605–7616, e-mail: zhloba@mail.spbnit.ru.

Author information

Lyudmila A. Alexandrova, PhD of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Biochemical Monitoring, Scientific and Educational Institute of Biomedicine, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, ORCID: 0000–0001–5962–7105, e-mail: laa2004@mail.ru;

Tatiana F. Subbotina, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of Biochemical Monitoring, the Department of Biochemistry, Scientific and Educational Institute of Biomedicine, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, ORCID: 0000–0002–2278–8391, e-mail: subbotina2002@mail.ru;

Zhanna I. Ionova, MD, Assistant, Department of Internal Diseases with the Course of Cardiology, Endocrinology and Functional Diagnostics with the Clinic, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, ORCID: 0000–0001–5795–4006, e-mail: zhanna@ncmed.me;

Olga A. Berkovich, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Diseases with the Course of Cardiology, Endocrinology and Functional Diagnostics with the Clinic, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, ORCID: 0000–0002–5358–5968, e-mail: oberkovich@mail.ru;

Aleksander A. Zhloba, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Biochemistry, Scientific and Educational Institute of Biomedicine, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, ORCID: 0000–0003–0605–7616, e-mail: zhloba@mail.spbnit.ru.