

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ АССОЦИИРУЕТСЯ СО СНИЖЕНИЕМ УРОВНЯ ГЛУТАТИОНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ

Максимова М.Ю.¹, Иванов А.В.², Никифорова К.А.², Охтова Ф.Р.³, Суанова Е.Т.³, Вирюс Э.Д.², Зимина И.С.², Пирадов М.А.¹, Кубатиев А.А.²

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», Москва, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Ишемический инсульт (ИИ) и сахарный диабет (СД) 2-го типа являются факторами, влияющими на гомеостаз низкомолекулярных аминокислот (цистеина, гомоцистеина, глутатиона). Ранее было показано, что ИИ приводит к снижению уровня восстановленных форм аминокислот, однако остается неясным, оказывает ли СД 2-го типа влияние на них. **Цель работы:** уточнить особенности гомеостаза аминокислот у пациентов с СД 2-го типа в остром периоде ИИ. **Материал и методы.** Обследовано 76 пациентов с первичным ИИ в бассейне средней мозговой артерии в первые 10–24 ч с момента развития неврологической симптоматики. В I группу вошли 15 пациентов с ИИ и СД 2-го типа; во II группу — 61 пациент с ИИ и реактивной (стрессовой) гипергликемией. Общий уровень, восстановленные формы и редокс-статус аминокислот в плазме крови определяли при поступлении пациентов в стационар. **Результаты.** У пациентов с ИИ и СД 2-го типа по сравнению с пациентами с ИИ и стрессовой гипергликемией наблюдалось снижение уровня общего глутатиона (1,27 против 1,65 мкМ, $p = 0,021$), а также его восстановленной формы (0,03 против 0,04 мкМ, $p = 0,007$). Для пациентов с СД 2-го типа, имеющих пониженный редокс-статус гомоцистеина (0,65–1,2%) и глутатиона (0,7–2,0%), было характерно снижение уровня общего глутатиона ($p = 0,02$; $p = 0,03$). **Заключение.** СД 2-го типа в остром периоде ИИ ассоциируется со снижением уровня общего глутатиона. Вероятно, что СД 2-го типа характеризуется особой взаимосвязью между процессами метаболизма гомоцистеина, глутатиона и глюкозы. Поиск гомоцистеин-зависимых подходов к коррекции метаболизма глутатиона при СД 2-го типа может представлять определенный интерес при разработке дополнительных направлений терапии ИИ.

Ключевые слова: острый ишемический инсульт; сахарный диабет; цистеин; глутатин; гомоцистеин.

Для цитирования: Максимова М.Ю., Иванов А.В., Никифорова К.А., Охтова Ф.Р., Суанова Е.Т., Вирюс Э.Д., Зимина И.С., Пирадов М.А., Кубатиев А.А. Сахарный диабет 2-го типа у пациентов с острым ишемическим инсультом ассоциируется со снижением уровня глутатиона в плазме крови. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(5):29–35. DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-5-29-35

Для корреспонденции: Максимова М.Ю. — e-mail: ncnmaximova@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ, проект 16-15-10340).

Информация об авторах

Максимова М.Ю., <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>; e-mail: ncnmaximova@mail.ru

Иванов А.В., <https://orcid.org/0000-0002-2424-6115>; e-mail: ivanov_av82@mail.ru

Никифорова К.А., <https://orcid.org/0000-0002-4119-7175>; e-mail: nikiforovaksenya@gmail.com

Охтова Ф.Р., <https://orcid.org/0000-0003-0008-290X>; e-mail: f-okhtova@mail.ru

Суанова Е.Т., <https://orcid.org/0000-0002-1405-5235>; e-mail: ekaterina.souanova@gmail.com

Вирюс Э.Д., <https://orcid.org/0000-0001-9371-6494>; e-mail: edwardvirus@yandex.ru

Зимина И.С., e-mail: allakiwi@gmail.com

Пирадов М.А., <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>; e-mail: dir@neurology.ru

Кубатиев А.А., <https://orcid.org/0000-0001-8077-2905>; e-mail: niioip@mail.ru

TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE IS ASSOCIATED WITH A DECREASE IN PLASMA GLUTATHIONE LEVELS

Maksimova M.Yu.¹, Ivanov A.V.², Nikiforova K.A.², Ohtova F.R.³, Suanova E.T.³, Virus E.D.², Zimina I.S.², Piradov M.A.¹, Kubatiev A.A.²

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia

²Department of Molecular and Cell Pathophysiology, Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of General Pathology and Pathophysiology», Moscow, Russia

³Department of Nervous Diseases of Moscow State Medical and Dental University, Moscow, Russia

Abstract. Ischemic stroke (IS) and type 2 diabetes mellitus are factors that affect the homeostasis of low-molecular-weight aminoacids (cysteine, homocysteine, glutathione etc.). It has already been shown that IS in the acute period led to a decrease a level of reduced forms of aminoacids, but it is not clear whether type 2 diabetes mellitus has a

noticeable effect there. **Objective:** to reveal the features of homeostasis of aminosulfols in patients with type 2 diabetes mellitus in acute IS. **Material and methods.** The study involved 76 patients with primary middle cerebral artery IS in the first 10–24 hours after development of neurological symptoms. Group 1 included 15 patients with IS and type 2 diabetes mellitus, group 2 — 61 patients with IS and stress hyperglycemia. Their total plasma levels of cysteine, homocysteine, and glutathione, their reduced forms, and redox status were determined at admission (in the first 24 hours after IS). **Results.** There was a decrease in the level of total glutathione level (1.27 vs. 1.65 μM , $p = 0.021$), as well as its reduced form (0.03 vs. 0.04 μM , $p = 0.007$) in patients with IS and type 2 diabetes mellitus. Patients with type 2 diabetes mellitus who had a low redox status of homocysteine (0.65–1.2%) and glutathione (0.7–2.0%) were also characterized by a decrease in total glutathione level ($p = 0.02$; $p = 0.03$). **Conclusion.** Thus, type 2 diabetes mellitus is associated with a decrease in the level of total glutathione in acute IS. Probably, type 2 diabetes mellitus is characterized by a particular relationship between the metabolism of homocysteine, glutathione and glucose. Therefore, the search for homocysteine-dependent approaches to correct glutathione metabolism in type 2 diabetes mellitus may be of interest as an adjuvant therapy for IS.

Key words: acute ischemic stroke; diabetes mellitus; cysteine; glutathione; homocysteine.

For citation: Maksimova M.Yu., Ivanov A.V., Nikiforova K.A., Ochtova F.R., Suanova E.T., Virus E.D., Zimina I.S., Piradov M.A., Kubatiev A.A. Type 2 diabetes mellitus in patients with acute ischemic stroke is associated with a decrease in plasma glutathione levels. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(5):29–35. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-5-29-35

For correspondence: Maksimova M.Y. — e-mail: ncnmaksimova@mail.ru

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. This study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 16-15-10340).

Information about authors

Maksimova M.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>; e-mail: ncnmaksimova@mail.ru

Ivanov A.V., <https://orcid.org/0000-0002-2424-6115>; e-mail: ivanov_av82@mail.ru

Nikiforova K.A., <https://orcid.org/0000-0002-4119-7175>; e-mail: nikiforovaksenya@gmail.com

Ochtova F.R., <https://orcid.org/0000-0003-0008-290X>; e-mail: f-okhtova@mail.ru

Suanova E.T., <https://orcid.org/0000-0002-1405-5235>; e-mail: ekaterina.suanova@gmail.com

Virus E.D., <https://orcid.org/0000-0001-9371-6494>; e-mail: edwardvirus@yandex.ru

Zimina I.S., e-mail: allakiwi@gmail.com

Piradov M.A., <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>; e-mail: dir@neurology.ru

Kubatiev A.A., <https://orcid.org/0000-0001-8077-2905>; e-mail: niopp@mail.ru

Received 07.06.20

Accepted 15.08.20

Медико-социальная значимость проблемы ишемического инсульта (ИИ) определяется его частотой в структуре заболеваемости и смертности населения, высокими показателями временной утраты трудоспособности и первичной инвалидности. Возможность сочетания у одного больного ИИ с нарушениями углеводного обмена ведет к поиску высокочувствительных биомаркеров, на основе которых будут создаваться модель и алгоритм диагностики, оценки тяжести течения, определения ближайшего и отдаленного прогноза, оптимизации программы лечения коморбидной цереброваскулярной патологии.

Более чем у 40% пациентов с ИИ при поступлении выявляется острое повышение уровня глюкозы крови. Это состояние является результатом генерализованной стрессовой реакции, активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с высвобождением кортизола и катехоламинов и нарушения эндокринной регуляции [1].

Ранее в экспериментальных и клинических исследованиях было показано снижение восстановленных форм низкомолекулярных аминотиолов (НМАТ) в остром периоде ИИ, что может быть ответной реакцией организма на окислительный стресс (ОС) [2, 3]. НМАТ являются высокочувствительными к окис-

лительному стрессу соединениями. НМАТ (цистеин (Цис), глутатион (Глн), гомоцистеин (Гцис) и др.) находятся в окисленном (до дисульфидов) и восстановленном состоянии. Общее содержание аминотиола является суммой его окисленной и восстановленной форм. Редокс-статус (РС) аминотиола определяется как отношение восстановленной формы к общему содержанию и является показателем его окислительно-восстановительного баланса.

СД оказывает независимое влияние на гомеостаз НМАТ. У больных СД 2-го типа среди женщин отмечается повышение уровня общего Гцис (оГцис) и снижение уровня общего Глн (оГлн) [4]. В другом исследовании было выявлено снижение РС Глн в плазме крови при СД 2-го типа [5]. Также было отмечено, что СД 2-го типа является фактором, усиливающим отрицательную связь между уровнем глюкозы и уровнем оГлн в плазме крови у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [6]. Возможно, что в этом определенную роль играет повышение активности γ -глутамилцистеинтрансферазы — фермента, участвующего в синтезе Глн, так как выявлена тесная корреляция активности γ -глутамилцистеинтрансферазы с уровнем глюкозы [4]. В последующем было установлено, что в эритроцитах пациентов СД 2-го типа наблюдается

Таблица 1

снижение скорости синтеза Глн и, по-видимому, увеличивается скорость его потребления [7].

Цель исследования: оценить влияние стрессовой гипергликемии и СД 2-го типа на общее содержание (о), уровень восстановленных форм (в) и РС НМАТ (Цис, Гцис, Глн) в плазме крови у пациентов в остром периоде ИИ.

Материал и методы. В исследование были включены 76 пациентов в первые 10–24 ч с момента развития инсульта в бассейне средней мозговой артерии. Группу ИИ с гипергликемией без СД 2-го типа в анамнезе составил 61 пациент в возрасте от 48 до 84 лет, в группу ИИ с СД 2-го типа в анамнезе вошли 15 пациентов в возрасте от 45 до 84 лет.

Этические аспекты. Каждый пациент и/или его родственник получили полную информацию о цели исследования и дали письменное согласие на участие в исследовании. Каждому пациенту и/или его родственнику было объяснено, что пациент может по собственному желанию в любой момент выйти из исследования, получив дополнительную консультацию врача. Исследование проведено в соответствии с основными принципами Хельсинкской декларации 2000 г. и было одобрено этическим комитетом ФГБНУ НЦН.

Основные критерии включения в исследование: 1) возраст от 45 до 85 лет; 2) ишемический инсульт; 3) подтвержденный данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) инфаркт в бассейне средней мозговой артерии; 4) подписанное информированное согласие на обследование, а также обработку персональных данных; 5) гипергликемия (уровень глюкозы натощак в плазме крови $\geq 7,0$ ммоль/л).

Критерии исключения из исследования: сахарный диабет 1-го типа, острый инфаркт миокарда, декомпенсированная почечная, печеночная, дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность III–IV функционального класса, онкологические заболевания, хронический алкоголизм, ВИЧ-инфекция.

Тяжесть неврологических нарушений по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS) [8] и функциональное восстановление с использованием модифицированной шкалы Рэнкина (mRs) [9] оценивались в момент поступления пациентов в стационар и в конце острого периода.

Инструментальные методы исследования включали МРТ головного мозга с МР-ангиографией интракраниальных артерий, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, трансторакальную эхокардиографию и электрокардиографию.

Лабораторные методы включали исследование клинического анализа крови, гемостаза и стандартных биохимических показателей. Исследование показателей гемостаза проводилось на автоматическом коагулометре ACL 9000 (Instrumentation Laboratory, США). Содержание холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), глюкозы (гексогеназным методом), гликированного гемоглобина (HbA1c) (иммунотурбометрическим методом), мочевины определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финлян-

Общая характеристика пациентов*

Показатель	ИИ и СД 2-го типа (n = 15)	ИИ и стрессовая гипергликемия (n = 61)
Возраст, годы	66 [57; 72]	64 [58; 67]
Пол, муж/жен (муж %)	6/9 (40)	29/32 (48)
NIHSS (1-е сутки)	5,5 [4; 11,3]	5,0 [3,0; 8,0]
NIHSS (21-е сутки)	3,0 [2,0; 5,3]	2,0 [1,0; 5,0]
mRs (1-е сутки)	3,0 [1,8; 4,0]	3,0 [1,0; 4,0]
mRs (21-е сутки)	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [0,0; 3,0]
Глюкоза крови, ммоль/л	7,4 [7,0; 7,8]*	6,7 [6,3; 6,9]
HbA1c, %	7,3 [6,6; 8,0]*	5,4 [5,2; 5,6]
Холестерин, ммоль/л	5,3 [4,8; 7,6]	6,6 [5,6; 7,3]
ЛПНП, ммоль/л	2,4 [2,1; 3,3]	2,9 [2,3; 3,3]
Мочевина, ммоль/л	7,9 [6,6; 8,8]	7,2 [5,4; 8,4]

* Данные представлены как медиана, 1-й и 3-й квартили, * — $p < 0,001$.

Table 1

General characteristics*

Index	IS and type2 diabetes (n = 15)	IS and stress hyperglycemia (n = 61)
Age, years	66 [57; 72]	64 [58; 67]
Sex, male/female (male %)	6/9 (40)	29/32 (48)
NIHSS (1st day)	5.5 [4; 11.3]	5.0 [3.0; 8.0]
NIHSS (21st day)	3.0 [2.0; 5.3]	2.0 [1.0; 5.0]
mRs (1st day)	3.0 [1.8; 4.0]	3.0 [1.0; 4.0]
mRs (21st day)	2.0 [1.0; 3.0]	2.0 [0.0; 3.0]
Blood glucose, mmol/L	7.4 [7.0; 7.8]*	6.7 [6.3; 6.9]
HbA1c, %	7.3 [6.6; 8.0]*	5.4 [5.2; 5.6]
Cholesterol, mmol/L	5.3 [4.8; 7.6]	6.6 [5.6; 7.3]
Low-density lipoprotein, mmol/L	2.4 [2.1; 3.3]	2.9 [2.3; 3.3]
Urea, mmol/L	7.9 [6.6; 8.8]	7.2 [5.4; 8.4]

* The data is represented as median, the 1st and the 3rd quartiles, * — $p < 0.001$.

дия) с использованием наборов реагентов фирмы Randox (Великобритания).

Исходя из основной цели исследования, всем пациентам с ИИ проводилось определение гликемии при поступлении. Гликированный гемоглобин исследовался при гликемии от 6,1 ммоль/л при поступлении. Уровень HbA1c отражает средние значения гликемии за последние 3 мес. и связан с развитием осложнений при СД. Диагноз СД 2-го типа устанавливался в соответствии с критериями Американской диабетической ассоциации [10].

Всем включенным в исследование пациентам с ИИ проводилась базисная терапия, включающая гипотензивные препараты, ацетилсалициловую кислоту, антикоагулянты (при кардиогенном эмболическом инсульте), статины. Сахароснижающая терапия осуществлялась под контролем гликемии.

НМАТ (о- и в-формы Цис, Глн, Гцис) определяли методом жидкостной хроматографии, как было описано ранее [2].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics Version 20,0. Сравнение групп прово-

дили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Для выявления влияния факторов друг на друга использовали анализ линейной регрессии, а для выявления ассоциации факторов — метод ранговой корреляции Спирмена. Пороговое значение уровня статистической достоверности p составляло 0,05 (при множественных сравнениях использовали коррекцию Холма–Бонферони).

Результаты. Общая характеристика пациентов приведена в табл. 1, уровни НМАТ представлены в табл. 2.

В группе пациентов с ИИ и СД 2-го типа уровень глюкозы был выше, чем в группе пациентов с ИИ и стрессовой гипергликемией. Уровень α Цис был выше среди мужчин, чем среди женщин (360 [309; 412] против 325 [163; 361] мкМ, $p = 0,021$), так же как и уровень α Гцис (16,6 [12,9; 20,8] против 13,4 [8,1; 15,8] мкМ соответственно, $p = 0,024$). Частота гипергомоцистеинемии (α Гцис > 14 мкМ) в обеих группах не имела достоверного отличия (54% в группе ИИ и стрессовой гипергликемии и 33% в группе ИИ и СД 2-го типа, $p = 0,15$).

Анализ показал, что уровни как восстановленных форм, так и общего содержания Цис и Гцис и их РС не имеют отличий между исследованными группами. При этом уровень как α -, так и α Глн у больных с ИИ и СД 2-го типа был ниже, чем у больных с ИИ и стрессовой гипергликемией ($p = 0,021$ и $p = 0,007$ соответственно). Однако статистически значимой ассоциации уровня глюкозы в крови с уровнями НМАТ как в отдельных группах, так и при оценке всей выборки пациентов не обнаружено.

Анализ линейной регрессии в группе пациентов с ИИ и стрессовой гипергликемией не выявил влияния на уровень α Глн таких показателей, как возраст, уровни глюкозы, мочевины, холестерина, суммарный балл по NIHSS. Только уровни α Цис и α Глн имели влияние на уровень α Глн ($p = 0,001$ и $p = 0,01$ соответственно). В группе пациентов с ИИ и СД 2-го типа ассоциаций вышеперечисленных факторов с уровнями α Глн и α Глн обнаружено не было.

В группе пациентов с ИИ и стрессовой гипергликемией отмечалась незначительная положительная корреляция уровня мочевины с α Гцис ($r = 0,28$, $p = 0,017$) и α Гцис ($r = 0,274$, $p = 0,02$), а также отрицательная корреляция также между уровнями мочевины и α Глн ($r = -0,308$, $p = 0,01$). В группе ИИ и СД 2-го типа подобных связей не наблюдалось.

В группе пациентов с ИИ и стрессовой гипергликемией уровень α Цис тесно коррелировал с уровнями α Глн ($r = 0,544$, $p = 0,001$) и α Гцис ($r = 0,751$, $p = 0,001$). У пациентов с ИИ и СД 2-го типа подобная ассоциация α Цис наблюдалась только с α Гцис ($r = 0,721$, $p = 0,002$). Также только в группе ИИ и стрессовой гипергликемии обнаружены корреляции между α Глн и α Гцис ($r = 0,466$, $p = 0,001$), α Гцис и α Глн ($r = 0,432$, $p = 0,001$), α Глн и α Глн ($r = 0,575$, $p = 0,001$). В обеих группах наблюдалась также ассоциация α Цис с α Гцис (ИИ и стрессовая гипергликемия: $r = 0,653$, $p < 0,001$; ИИ и СД 2-го типа: $r = 0,813$, $p < 0,001$). В отличие от группы пациентов

Таблица 2

Уровни НМАТ (мкМ) в плазме крови*

Показатель	ИИ и СД 2-го типа ($n = 15$)	ИИ и стрессовая гипергликемия ($n = 61$)
α Цис	329 [151; 376]	338 [272; 383]
α Глн	1,27 [0,79; 1,50]*	1,65 [1,12; 2,47]
α Гцис	12,7 [7,6; 15,7]	15,5 [11,1; 20,6]
α Цис	6,7 [4,0; 7,6]	6,6 [5,4; 8,4]
α Глн	0,03 [0,02; 0,03]*&	0,04 [0,03; 0,06]
α Гцис	0,17 [0,12; 0,19]	0,21 [0,15; 0,30]
РС Цис, %	2,4 [1,7; 2,8]	2,0 [1,6; 2,8]
РС Глн, %	2,0 [1,6; 2,5]	2,2 [1,8; 3,9]
РС Гцис, %	1,4 [0,9; 2,0]	1,3 [0,9; 2,11]

* Данные представлены как медиана, 1-й и 3-й квартили; * — $p < 0,05$, *& — $p < 0,01$.

Table 2

The level of low-molecular amino thiols (μ m) in the blood plasma*

Index	IS and type2 diabetes ($n = 15$)	IS and stress hyperglycemia ($n = 61$)
t Cysteine	329 [151; 376]	338 [272; 383]
t Glutathione	1.27 [0.79; 1.50]*	1.65 [1.12; 2.47]
t Homocysteine	12.7 [7.6; 15.7]	15.5 [11.1; 20.6]
r Cysteine	6.7 [4.0; 7.6]	6.6 [5.4; 8.4]
r Glutathione	0.03 [0.02; 0.03]*&	0.04 [0.03; 0.06]
r Homocysteine	0.17 [0.12; 0.19]	0.21 [0.15; 0.30]
RS Cysteine, %	2.4 [1.7; 2.8]	2.0 [1.6; 2.8]
RS Glutathione, %	2.0 [1.6; 2.5]	2.2 [1.8; 3.9]
RS Homocysteine, %	1.4 [0.9; 2.0]	1.3 [0.9; 2.11]

* The data is represented as median, the 1st and the 3rd quartiles; * — $p < 0,05$, *& — $p < 0,01$. Note: t — total; r — reduced; RS — redox status.

с ИИ и стрессовой гипергликемией, у пациентов с ИИ и СД 2-го типа наблюдалась корреляция между уровнями α Гцис и α Глн ($r = 0,568$, $p = 0,027$).

В группе пациентов с ИИ и СД 2-го типа не было выявлено каких-либо ассоциаций уровней НМАТ с возрастом пациентов, однако была найдена обратная корреляция возраста с уровнем глюкозы крови ($r = -0,523$, $p = 0,038$). В группе ИИ и стрессовой гипергликемии, напротив, этой связи не отмечалось, однако наблюдалась невысокая, но значимая негативная корреляция между возрастом и уровнями α Глн ($r = -0,242$, $p = 0,039$) и α Глн ($r = -0,242$, $p = 0,035$).

В обеих группах не было выявлено ассоциаций уровней НМАТ с прогнозом ИИ по шкале mRs. Однако в группе ИИ и стрессовой гипергликемии уровень мочевины у пациентов с неблагоприятным прогнозом ($mRs > 2$) был выше, чем при благоприятном прогнозе (8,35 [6,81; 8,81] против 5,85 [4,72; 7,51] ммоль/л соответственно, $p = 0,01$).

Следует отметить, что снижение уровня α Глн у пациентов с ИИ и СД 2-го типа по сравнению с пациентами с ИИ и стрессовой гипергликемией было характерно при пониженном РС Гцис (0,65–1,2%) (рис. 1А). Также среди пациентов с ИИ и СД 2-го типа, имеющих низкий уровень РС Глн (0,7–2%), по сравнению с пациентами с ИИ и СД 2-го

типа также наблюдалось снижение уровня оГлн (рис. 1Б).

Обсуждение. Глн является основным тиолосодержащим внутриклеточным антиоксидантом и одним из факторов регуляции метаболизма глюкозы, особенно у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями [6]. Так, влиянием Глн на уровень глюкозы в крови было обусловлено снижение прогрессирования глюкозо-зависимых изменений сосудистой стенки, обусловленных артериальной гипертензией [11]. Роль Глн в развитии сосудистых нарушений при СД также подтверждается тем, что полиморфизм глутатион-S-трансферазы, фермента Глн-опосредованной детоксикации ксенобиотиков, оказывает значительное влияние на раннее развитие сосудистых осложнений у больных СД [12]. С другой стороны, инсулин является фактором регуляции синтеза Глн, поскольку транскрипция скорость-лимитирующего фермента его синтеза, γ -глутамилцистеинтрансферазы, активируется инсулином [13]. Рассматривается множество факторов, которые могут оказывать дополнительное влияние на метаболизм НМАТ, в особенности Глн, при инсульте. Например, было показано, что продукт окисления липидов 4-гидрокси-2-ноненаль (4-HNE), уровень которого повышается при ишемии мозга [14], активирует транскрипцию γ -глутамилцистеинтрансферазы, а снижение биодоступности вазодилатора NO, напротив, приводит к ингибированию его синтеза [13].

Ранее было показано, что у больных СД отмечается не только повышенный уровень Гцис, но и пониженный уровень общего Глн у женщин вследствие низкой активности γ -глутамилцистеинтрансферазы [4]. Это в сочетании со снижением активности глутатион-пероксидазы и глутатион-редуктазы [15] усугубляет антиоксидантную защиту клеток. Сниже-

ние РС Глн у больных СД, несмотря на коррекцию уровня глюкозы, было отмечено в работе D. Tessier и соавт. [5]. Было показано, что у больных с ИБС уровень глюкозы в плазме крови обратно коррелирует с уровнем оГлн. У больных СД эта закономерность отмечалась как при ИБС, так и без нее [6].

Установлено, что гипергликемия является патогенетическим фактором, реализующим негативное влияние СД на функцию эндотелия, ангиогенез, гемостаз и проницаемость гематоэнцефалического барьера [16]. В ее основе лежит хронический ОС и связанная с ним митохондриальная дисфункция. Гипергликемия индуцирует ОС путем снижения уровней витаминов Е и С, мочевой кислоты [6] с последующим истощением общего антиоксидантного статуса [4]. Уровень глюкозы в этом случае является модулирующим фактором, который снижает порог патологического сигналинга активных форм кислорода и азота [17]. Несмотря на то что гипергликемия в остром периоде ИИ ассоциируется с неблагоприятным его прогнозом независимо от наличия СД, пока нет уверенности, что применение инсулина способствует улучшению исхода ИИ [18]. Кроме того, влияние инсулина на снижение риска развития геморрагического компонента в инфаркте мозга и тяжесть течения ИИ пока не доказана [19].

Результаты проведенного исследования показали, что независимо от уровня глюкозы крови СД 2-го типа при ИИ ассоциирован с пониженным уровнем как оГлн, так и вГлн. Если у пациентов с ИИ и стрессовой гипергликемией на уровень оГлн оказывает заметное влияние уровень его предшественника оЦис, который ответственен за скорость-лимитирующую стадию синтеза Глн в клетках, то у пациентов с ИИ и СД 2-го типа этой связи не наблюдалось. Отсутствие ряда ассоциаций между уровнями НМАТ, которые были характерны для группы пациентов с ИИ и стрессовой гипергликемией, свидетельствует, что диабетический статус является дополнительным фактором, влияющим на изменение гомеостаза НМАТ. Так, хронический ОС приводит не только к снижению РС НМАТ, но также к истощению Глн в клетках, а затем и плазме крови. По-видимому, это основной механизм, объясняющий исчезновение ассоциаций оГлн с оЦис и оГцис, а также оГлн с вГлн в группе пациентов с ИИ и СД 2-го типа.

Несмотря на отсутствие ассоциаций между уровнями глюкозы и аминотиолов в обеих группах пациентов при проведении анализа линейной регрессии, полученные результаты свидетельствуют о том, что гипергомоцистеинемия может являться дополнительным фактором риска развития гипергликемии у пациентов с ИИ и СД 2-го типа. Это положение в целом согласуется с предыдущими исследованиями, показавшими ассоциацию уровня оГцис с СД 2-го типа [4, 20], роль гипергомоцистеинемии в повышении показателей ОС у пациентов с СД 2-го типа [21], а также ассоциацию перекисного окисления липидов (или ОС) с повышенной толерантностью к глюкозе [22]. Кроме того, ранее было выявлено, что при ИИ происходит повышение не только уров-

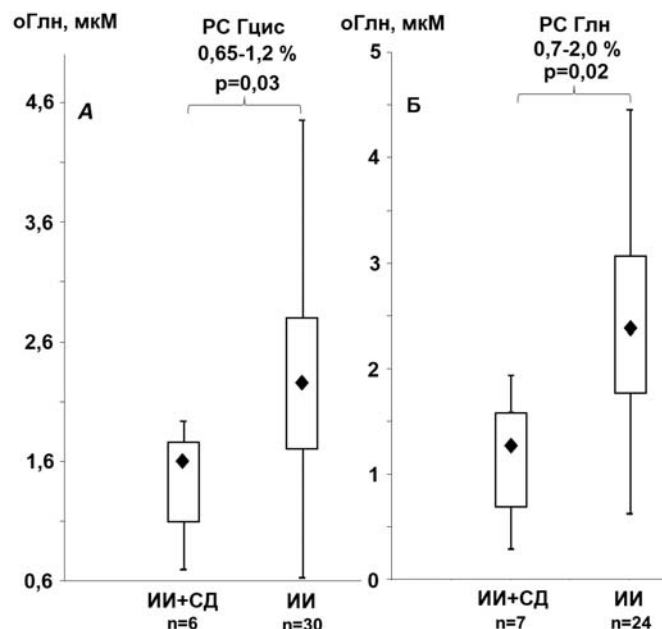


Рис. 1. Влияние РС Гцис (А) и РС Глн (Б) на уровень оГлн
Fig. 1. RS Homocysteine (A) and RS Glutathione (B) influence on tGlutathione level

ня HbA1c, но и уровня оГцис [23], поэтому существование взаимосвязи между этими показателями становится очевидным. Также полученные данные свидетельствуют о том, что при СД 2-го типа может наблюдаться особая чувствительность окислительно-восстановительного баланса Гцис к метаболизму Глн. Несмотря на отсутствие снижения РС Гцис и РС Глн в группе пациентов с ИИ и СД 2-го типа, именно для пациентов с СД 2-го типа, имеющих низкие уровни РС Гцис и/или РС Глн, было характерно снижение уровня оГлн.

Наше исследование носит предварительный характер. Однако оно дает предпосылки для более тщательного исследования роли гипергомоцистеинемии в развитии реактивной (стрессовой) гипергликемии, а также особенностей взаимосвязи окислительно-восстановительного баланса Гцис с метаболизмом Глн у пациентов с СД 2-го типа при инсульте. В этой связи поиск подходов к коррекции метаболизма глутатиона у пациентов с СД 2-го типа может рассматриваться как потенциальное направление терапии в остром периоде ИИ. Как было показано ранее [24], биодоступность аминокислот — предшественников Глн (Цис и глицина) играет определенную роль в поддержании его гомеостаза при СД 2-го типа. С одной стороны, Гцис является значимым источником образования Цис в клетках, однако его накопление может вызывать снижение активности ферментов транссульфурирования, активацию окислительных процессов и нарушение образования Глн с активацией процессов его окисления. Кроме того, для СД характерно снижение активности Глн-редуктазы [15].

Заключение. В остром периоде ИИ у пациентов с СД 2-го типа выявлено снижение уровня оГлн. Возможно, что гипергомоцистеинемия играет значимую роль в развитии гипергликемии при ИИ у пациентов с СД 2-го типа, а снижение РС Гцис, связанное со снижением уровня оГлн, является особенностью этой группы пациентов. Поиск Гцис-зависимых подходов к коррекции метаболизма глутатиона при СД 2-го типа может представлять определенный интерес при разработке дополнительных направлений терапии ИИ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ, проект 16-15-10340).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chen R., Ovbiagele B., Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am. J. Med. Sci.* 2016;351(4):380–386. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.01.011>
2. Ivanov A.V., Alexandrin V.V., Paltsyn A.A., Nikiforova K.A., Virus E.D., Luzyanin B.P. et al. Plasma low-molecular-weight thiol/disulphide homeostasis as an early indicator of global and focal cerebral ischaemia. *Redox Rep.* 2017;22:460–466. DOI: 10.1080/13510002.2017.1311464
3. Maksimova M.Y., Ivanov A.V., Virus E.D., Alexandrin V.V., Nikiforova K.A., Bulgakova P.O. et al. Disturbance of thiol/disulfide aminothiols homeostasis in patients with acute ischemic stroke stroke: Preliminary findings. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2019;183:105393. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.105393>
4. Duman B.S., Oztürk M., Yilmazeri S., Hatemi H. Thiols, malonaldehyde and total antioxidant status in the Turkish patients with type 2 diabetes mellitus. *Tohoku J. Exp. Med.* 2003;201:147–155. <https://doi.org/10.1620/tjem.201.147>
5. Tessier D., Khalil A., Fülöp T. Effects of an oral glucose challenge on free radicals/antioxidants balance in an older population with type 2 diabetes. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 1999;54:541–545. <https://doi.org/10.1093/gerona/54.11.m541>
6. Karolczak K., Kubalczyk P., Głowacki R., Pietruszyński R., Watała C. An inverse relationship between plasma glutathione concentration and fasting glycemia in patients with coronary artery disease and concomitant type 2 diabetes: A pilot study. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2017;26:1359–1366. <https://doi.org/10.17219/acem/65441>
7. Lutchmansingh F.K., Hsu J.W., Bennett F.I., Badaloo A.V., McFarlane-Anderson N., Gordon-Strachan G.M. et al. Glutathione metabolism in type 2 diabetes and its relationship with microvascular complications and glycemia. *PLoS One.* 2018;13:e0198626. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198626>
8. Brott T., Adams H.P.Jr., Olinger C.P., Marler J.R., Barsan W.G., Biller J. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* 1989;20:864–870. <https://doi.org/10.1161/01.str.20.7.864>
9. Sulter G., Steen C., De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke.* 1999;30:1538–1541. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.8.1538>
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(1):S1–193.
11. Ceriello A., Motz E., Cavarape A., Lizzio S., Russo A., Quatraro A. et al. Hyperglycemia counterbalances the antihypertensive effect of glutathione in diabetic patients: evidence linking hypertension and glycemia through the oxidative stress in diabetes mellitus. *J. Diabetes Complications.* 1997;11:250–255. [https://doi.org/10.1016/s1056-8727\(97\)00021-4](https://doi.org/10.1016/s1056-8727(97)00021-4)
12. Etemad A., Vasudevan R., Aziz A.F., Yusof A.K., Khazaei S., Fawzi N. et al. Analysis of selected glutathione S-transferase gene polymorphisms in Malaysian type 2 diabetes mellitus patients with and without cardiovascular disease. *Genet. Mol. Res.* 2016;15. <https://doi.org/10.4238/gmr.15025845>
13. Lu S.C. Glutathione synthesis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013;1830(5):3143–3153. <https://doi.org/10.1016/j.bba-gen.2012.09.008>
14. Guo J.M., Liu A.J., Zang P., Dong W.Z., Ying L., Wang W. et al. ALDH2 protects against stroke by clearing 4-HNE. *Cell. Res.* 2013;23(7):915–30. <https://doi.org/10.1038/cr.2013.69>
15. Jotic A., Covickovic S.N., Kostic V.S., Lalic K., Milicic T., Mijajlovic M. et al. Type 2 diabetic patients with ischemic stroke: decreased insulin sensitivity and decreases in antioxidant enzyme activity are related to different stroke subtypes. *Int. J. Endocrinol.* 2013;2013:401609. <https://doi.org/10.1155/2013/401609>
16. Venkat P., Chopp M., Chen J. Blood-Brain Barrier Disruption, Vascular Impairment, and Ischemia/Reperfusion Damage in Diabetic Stroke. *J. Am. Heart. Assoc.* 2017;6(6):e005819. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005819>
17. Poulsen R.C., Knowles H.J., Carr A.J., Hulley P.A. Cell differentiation versus cell death: extracellular glucose is a key determinant of cell fate following oxidative stress exposure. *Cell Death Dis.* 2014;5:e1074. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.52>
18. Bruno A., Kent T.A., Coull B.M., Shankar R.R., Saha C., Becker K.J. et al. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): a randomized pilot trial. *Stroke.* 2008;39(2):384–389. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.493544>
19. Avgerinos K., Tziomalos K. Effects of glucose-lowering agents on ischemic stroke. *World J. Diabetes.* 2017;8:270–277. <https://doi.org/10.4239/wjd.v8.i6.270>
20. Robbins M.A., Elias M.F., Budge M.M., Brennan S.L., Elias P.K. Homocysteine, type 2 diabetes mellitus, and cog-

- nitive performance: The Maine-Syracuse Study. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2005;43:1101–1106. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2005.192>
21. Das S., Reynolds T., Patnaik A., Rais N., Fink L.M., Fonseca V.A. Plasma homocysteine concentrations in type 2 diabetic patients in India: relationship to body weight. *J. Diabetes Complications.* 1999;13:200–203. [https://doi.org/10.1016/s1056-8727\(99\)00045-8](https://doi.org/10.1016/s1056-8727(99)00045-8)
22. Gunawardena H.P., Silva R., Sivakanesan R., Ranasinghe P., Katulanda P. Poor Glycaemic Control Is Associated with Increased Lipid Peroxidation and Glutathione Peroxidase Activity in Type 2 Diabetes Patients. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019;9471697. <https://doi.org/10.1155/2019/9471697>
23. Li G., Liu Y., Li X., Ning Z., Sun Z., Zhang M. et al. Association of PAI-1 4G/5G Polymorphism with Ischemic Stroke in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2018;22:554–560. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2018.0130>
24. Nguyen D., Hsu J.W., Jahoor F., Sekhar R.V. Effect of increasing glutathione with cysteine and glycine supplementation on mitochondrial fuel oxidation, insulin sensitivity, and body composition in older HIVinfected patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99:169–177. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2376>
-
-

Поступила 07.06.20
Принята к печати 15.08.20