

## АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА КАТАЛИТИЧЕСКОЙ СУБЪЕДИНИЦЫ ГЛУТАМАТЦИСТЕИНЛИГАЗЫ С КЛИНИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Ю. А. Бочарова<sup>1,2</sup> ✉

<sup>1</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

<sup>2</sup> Курская областная клиническая больница, Курск, Россия

Дисбаланс между образованием активных форм кислорода и их обезвреживанием лежит в основе окислительного стресса — патологического процесса, патогенетически связанного с развитием ишемического инсульта (ИИ) и последующими этапами постишемического повреждения тканей головного мозга. Целью настоящего исследования было изучение влияния частых полиморфных вариантов гена *GCLC* каталитической субъединицы глутаматцистеинлигазы на степень поражения головного мозга и клинические проявления у больных с ишемическим инсультом. У 589 пациентов с ишемическим инсультом было проведено генотипирование шести однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) rs12524494, rs17883901, rs606548, rs636933, rs648595 и rs761142 гена *GCLC* с помощью генетического анализатора MassARRAY-4. Установлено, что генотипы rs636933-G/A-A/A ( $p = 0,009$ ) и rs761142-A/C-C/C ( $p = 0,015$ ) ассоциированы с увеличением зоны инфаркта мозга. Генотипы rs12524494-G/G ( $p = 0,05$ ) и rs606548-T/T ( $p = 0,003$ ) ассоциировались с возникновением двух и более эпизодов ИИ. Генотип rs17883901-G/A был ассоциирован с более ранним дебютом ИИ ( $p = 0,004$ ). Выявлены многочисленные ассоциации SNP гена *GCLC* с клиническими проявлениями болезни. Таким образом, полиморфные варианты гена *GCLC* являются значимыми ДНК-маркерами, влияющими на зону инфаркта мозга у больных ишемическим инсультом, ассоциированы с возрастом дебюта первого инсульта, числом перенесенных инсультов и клиническими проявлениями болезни.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, инфаркт мозга, редокс-гомеостаз, глутатион, глутаматцистеинлигаза, однонуклеотидный полиморфизм

**Благодарности:** автор выражает благодарность сотрудникам научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии Курского государственного медицинского университета А. В. Полоникову, Ю. Э. Азаровой, Е. Ю. Клёсовой, М. А. Быкановой и О. Ю. Бушуевой за помощь в выполнении молекулярно-генетических исследований.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом Курского государственного медицинского университета (протокол № 5 от 25 июня 2012 г.); все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Юлия Александровна Бочарова  
ул. Сумская, д. 45а, г. Курск, 305007; y\_u\_l\_i\_a\_03@mail.ru

**Статья получена:** 21.01.2021 **Статья принята к печати:** 06.02.2021 **Опубликована онлайн:** 23.02.2021

**DOI:** 10.24075/vrgmu.2021.007

## ASSOCIATIONS BETWEEN GLUTAMATE CYSTEINE LIGASE CATALYTIC SUBUNIT GENE POLYMORPHISMS AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF ISCHEMIC STROKE

Bocharova YA<sup>1,2</sup> ✉

<sup>1</sup> Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

<sup>2</sup> Kursk Regional Clinical Hospital, Kursk, Russia

An imbalance between the production of reactive oxygen species and their neutralization lies at the core of oxidative stress implicated in ischemic stroke (IS) and the subsequent brain tissue damage. The aim of this study was to investigate the effects of common polymorphic variants of the glutamate cysteine ligase catalytic subunit gene on the extent of brain damage and clinical manifestations in patients with ischemic stroke. A total of 589 ischemic stroke survivors were genotyped for 6 single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the *GCLC* gene, including rs12524494, rs17883901, rs606548, rs636933, rs648595 and rs761142, using a MassARRAY-4 analyzer. The study found that genotypes rs636933-G/A-A/A ( $p = 0.009$ ) and rs761142-A/C-C/C ( $p = 0.015$ ) were associated with an enlargement of the cerebral lesion size. Genotypes rs12524494-G/G ( $p = 0.05$ ) and rs606548-T/T ( $p = 0.003$ ) were associated with a risk of 2 or more IS episodes. Genotype rs17883901-G/A was associated with early onset of IS ( $p = 0.004$ ). The study revealed multiple associations of *GCLC* SNPs with the clinical manifestations of ischemic stroke. Thus, *GCLC* polymorphisms are important DNA markers affecting the size of the cerebral lesion in patients with ischemic stroke and are associated with age at onset, the number of past strokes and the clinical manifestations of the disease.

**Keywords:** ischemic stroke, cerebral infarction, redox homeostasis, glutathione, glutamate cysteine ligase, single nucleotide polymorphism

**Acknowledgements:** the author thanks Polonikov AV, Azarova YuE, Klyosova EYu, Bykanova MA and Bushueva OYu of the Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology (Kursk State Medical University) for their help in conducting molecular genetic studies.

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of Kursk State Medical University (Protocol № 5 dated June 25, 2012); all study participants gave voluntary informed consent to participate.

✉ **Correspondence should be addressed:** Yulia A. Bocharova  
Sumskaia, 45a, Kursk, 305007; y\_u\_l\_i\_a\_03@mail.ru

**Received:** 21.01.2021 **Accepted:** 06.02.2021 **Published online:** 23.02.2021

**DOI:** 10.24075/brsmu.2021.007

Цереброваскулярная патология и в первую очередь ишемический инсульт (ИИ) представляют одну из ведущих причин смертности и инвалидизации трудоспособного населения в экономически развитых странах мира [1]. Этиология ишемического инсульта имеет мультифакторную природу, т. е. развитие болезни обусловлено сложным взаимодействием генетических и средовых факторов [2]. В многочисленных исследованиях показано, что нарушения

редокс-гомеостаза, проявляющиеся дисбалансом между образованием активных форм кислорода и их обезвреживанием, лежат в основе окислительного стресса — патологического процесса, патогенетически связанного с развитием ИИ, а также последующими этапами постишемического повреждения тканей головного мозга [3]. Хорошо известно, что окислительный стресс играет важную роль в патогенезе ИИ, особенно в его острой

фазе [4, 5], а нарушение метаболизма глутатиона — одного из самых мощных антиоксидантов организма — нередко служит причиной изменения редокс-гомеостаза и формирования окислительного стресса, что может иметь большое значение для формирования постиншемического поражения мозга [6, 7]. Дефицит глутатиона у пациентов, предрасположенных к ИИ, может быть связан с генетически детерминированными изменениями активности ферментов, вовлеченных в биосинтез глутатиона [8, 9]. Ключевым ферментом первого этапа биосинтеза глутатиона является глутаматцистеинлигаза. Она состоит из каталитической и модифицирующей субъединиц, кодируемых различными генами, полиморфные варианты которых оказывают влияние на активность фермента и соответственно уровень глутатиона. Однако до настоящего времени исследований по оценке влияния полиморфных вариантов генов метаболизма глутатиона на степень ишемического поражения головного мозга и клинические проявления инсульта не проводилось. Целью настоящего исследования было изучить влияние частых полиморфных вариантов гена каталитической субъединицы глутаматцистеинлигазы (*GCLC*) на степень поражения головного мозга и клинические проявления у больных с ИИ.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужила выборка, включающая 589 пациентов (средний возраст больных ИИ составил 61,1 — 9,8 лет (330 мужчин и 270 женщин), перенесших ИИ и находившихся на стационарном лечении в Курской областной клинической больнице в период с 2007 по 2017 г. Критерии включения пациентов в основную группу: наличие диагноза ИИ, подтвержденного клиническими и инструментальными методами; славянское происхождение; наличие подписанного добровольного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие у пациента геморрагического инсульта; неславянское происхождение; отсутствие добровольного согласия на участие в исследовании. В исследование включали пациентов славянского происхождения (более 75% пациентов были русской национальности согласно анамнестическим данным о хотя бы двух предшествующих поколениях родственников пробандов). Диагноз ИИ был подтвержден на базе стационаров квалифицированными врачами-неврологами на основании данных неврологического статуса пациентов и результатов инструментального обследования: компьютерной томографии головного мозга и магнитно-резонансной томографии головного мозга.

Для генотипирования было отобрано шесть частых полиморфных вариантов rs12524494, rs17883901, rs606548, rs636933, rs648595 и rs761142 гена *GCLC*. Для отбора SNP на основании референтной гаплотипической структуры европеоидной популяции проекта HarMap использовали биоинформатический инструмент GenePipe [10]. Отбирали только tagSNP с частотой минорного аллеля не менее 5% и находящиеся в неравновесии по сцеплению с двумя и более SNP. Функциональную значимость SNP оценивали с помощью биоинформатической программы FuncPred (SNPinfo Web Server) [11].

Образцы ДНК пациентов были выделены из замороженной венозной крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции и преципитации этанолом. Молекулярно-генетические исследования, включая генотипирование SNP, были выполнены на

базе НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии КГМУ в 2016–2017 гг. Определение SNP проводили с помощью технологии iPLEX посредством мультиплексного генотипирования на генетическом анализаторе MALDI-TOF MassARRAY 4 (Agena Bioscience; CLIA).

Влияние SNP на клинические проявления ИИ оценивали посредством расчета отношения шансов и 95%-х доверительных интервалов (95% CI) методом логистического регрессионного анализа с коррекцией по полу и возрасту с использованием онлайн-статистической программы SNPStats (Каталонский институт онкологии; Испания). Оценку влияния SNP на размер зоны поражения головного мозга (размер зоны инфаркта, выраженный в миллиметрах) у больных ИИ, измеренной с помощью магнитно-резонансной томографии, а также на возраст дебюта первого случая инсульта, число перенесенных инсультов, проводили с использованием программы SNPStats. Функциональное аннотирование полиморфных вариантов гена *GCLC* и оценку их регуляторного потенциала осуществляли с использованием различных биоинформатических инструментов, таких как GTE portal [12] и eQTLGen [13], по тканеспецифичной экспрессии и регуляции генов. Эти ресурсы включают геномные и транскриптомные данные, которые можно использовать для оценки влияния анализируемых SNP на уровни экспрессии гена *GCLC* в головном мозге, артериях и крови.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ распределения частот генотипов SNP гена *GCLC* позволил установить статистически значимое отклонение от равновесия Харди–Вайнберга только одного полиморфизма rs648595 за счет снижения уровня фактической гетерозиготности ( $p < 0,05$ ). Распределение частот (%) генотипов исследованных полиморфных вариантов гена *GCLC* в группе больных ИИ были следующими (в порядке: гомозиготы по референтному аллелю, гетерозиготы, гомозиготы по минорному аллелю): 93,5, 5,8 и 0,7 (rs12524494); 85,4, 13,7 и 1,0 (rs17883901); 93,7, 6,0 и 0,3 (rs606548); 63,5, 31,6 и 4,8 (rs636933); 16,3, 52,1 и 31,6 (rs648595) и 57,2, 37,8 и 4,9 (rs761142). С клинической точки зрения интерес представлял анализ потенциальной вовлеченности исследуемых полиморфных вариантов гена *GCLC* в патологические процессы, которые происходят после возникновения окклюзии мозговой артерии: формирование очага инфаркта мозга, зоны некроза и воспаления, а также процессы, имеющие отношение к репаративным изменениям постишемического повреждения мозговой ткани. В этой связи методом линейного регрессионного анализа нами были проанализированы взаимосвязи полиморфных вариантов гена *GCLC* с размером очага поражения мозга (S, мм) у больных с ИИ. Установлено, что SNP rs636933 и rs761142 гена *GCLC* статистически значимо ассоциированы с размером зоны поражения головного мозга у пациентов с ишемическим инсультом независимо от пола и возраста пациентов. В частности, носительство генотипов rs636933 G/A-A/A *GCLC* (доминантный эффект SNP), в сравнении с генотипом по аллелям дикого типа (G/G), было сопряжено со статистически значимым ( $p = 0,009$ ) увеличением зоны инфаркта мозга на 196,36 мм. Генотипы A/C-C/C SNP rs761142 гена *GCLC* также характеризовались значимым влиянием ( $p = 0,015$ ) на размер поражения головного мозга — увеличением S на 173,92 мм в сравнении с генотипом A/A (доминантный эффект SNP).

Затем мы проанализировали ассоциации полиморфных вариантов гена *GCLC* с числом перенесенных ИИ (табл. 1). Для этой цели группа больных была подразделена на две подгруппы: в 1-ю вошли пациенты с одним эпизодом ИИ, во 2-ю — пациенты с двумя и более эпизодами ИИ в анамнезе. Установлены статистически значимые ассоциации двух SNP с числом эпизодов перенесенного пациентами инсульта. Носители генотипов rs12524494-G/G и rs606548-T/T гена *GCLC* имели более высокий риск возникновения двух и более эпизодов ИИ, чем носители альтернативных генотипов (см. табл. 1).

Известно, что более ранний возрастной дебют любого мультифакторного заболевания может быть связан с влиянием генетических факторов [14]. Нами было исследовано, определяют ли полиморфные варианты гена *GCLC* возрастную манифестацию ИИ. С помощью метода линейного регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст было установлено, что полиморфный вариант rs17883901 *GCLC* статистически значимо связан с возрастным дебютом ИИ. Так, полиморфизм rs17883901 гена *GCLC*, а именно генотип G/A был ассоциирован с более ранним ( $56,8 \pm 1,65$  против  $60,52 \pm 0,42$  года) дебютом первого эпизода ИИ ( $p = 0,0038$ ; см. рисунок).

Затем методом логистического регрессионного анализа были проанализированы ассоциации полиморфных вариантов гена *GCLC* с клиническими проявлениями, развивающимися на фоне ИИ, включая нарушения двигательных функций и расстройства чувствительности. Установлены многочисленные статистически значимые ассоциации полиморфных вариантов гена *GCLC* с клиническими проявлениями ИИ. Нарушение чувствительности было ассоциировано с rs636933 *GCLC* (OR = 2,72; 95% CI: 1,01–7,33,  $p = 0,032$ ). Нарушение температурной чувствительности у пациентов с ИИ было связано с полиморфными вариантами rs17883901 (OR = 0,27; 95% CI: 0,09–0,86;  $p = 0,006$ ) и rs12524494 (OR = 2,25; 95% CI: 1,13–4,46;  $p = 0,032$ ) гена *GCLC*. Нарушение тактильной чувствительности ассоциировалось с SNP rs12524494 (OR = 2,51; 95% CI: 1,27–4,99;  $p = 0,016$ ) и rs606548 (OR = 2,36; 95% CI: 1,08–5,16;  $p = 0,04$ ) гена *GCLC*. Нарушение движения мимических мышц ассоциировалось с SNP rs648595 (OR = 0,53; 95% CI: 0,34–0,81;  $p = 0,0029$ ). Нарушение походки было связано с эффектами трех

SNP: rs648595 (OR = 1,67; 95% CI: 1,03–2,71;  $p = 0,039$ ), rs761142 (OR = 1,50; 95% CI: 1,11–2,01;  $p = 0,007$ ), rs636933 (OR = 1,39; 95% CI: 1,03–1,88;  $p = 0,03$ ) гена *GCLC*. Мышечная слабость ассоциировалась с SNP rs761142 *GCLC* (OR = 1,46; 95% CI: 1,02–2,10;  $p = 0,037$ ). Диплопия ассоциировалась с rs17883901 (OR = 0,12; 95% CI: 0,02–0,88;  $p = 0,0028$ ). Косоглазие было связано с эффектами двух SNP: rs606548 (OR = 7,68; 95% CI: 1,32–44,56;  $p = 0,04$ ) и rs12524494 (OR = 6,67; 95% CI: 1,23–36,24;  $p = 0,05$ ) гена *GCLC*. Дизартрия ассоциировалась с SNP rs636933 (OR = 0,69; 95% CI: 0,48–0,99;  $p = 0,04$ ). Нарушение зрения было связано с эффектом полиморфного варианта rs636933 гена *GCLC* (OR = 0,61; 95% CI: 0,39–0,94;  $p = 0,023$ ).

Использование геномно-транскриптомных данных портала GTEx по гену *GCLC* позволило выявить статистически значимые cis-eQTLs (expression Quantitative Trait Loci) — локусы генома, ассоциированные с изменением его транскрипционной активности. В табл. 2 представлены результаты оценки влияния полиморфных вариантов на экспрессию гена *GCLC* в различных отделах мозга и артериях), а также в цельной крови. Установлено, что аллель rs648595-G ассоциирован со снижением экспрессии гена *GCLC* в базальных ганглиях ( $p = 0,00002$ ) и коре головного мозга ( $p = 0,000001$ ), а также в крови ( $p = 1,2 \times 10^{-70}$ ). Аллель rs636933-A был ассоциирован со снижением экспрессии гена *GCLC* в базальных ганглиях головного мозга ( $p = 0,00005$ ) и крови ( $p = 2,1 \times 10^{-26}$ ). Аллель rs761142-C ассоциировался со снижением экспрессии гена *GCLC* в крови ( $p = 5,2 \times 10^{-52}$ ), базальных ганглиях ( $p = 0,000002$ ) и коре головного мозга ( $p = 0,000004$ ). Однако SNP rs17883901 *GCLC* не был ассоциирован с экспрессией гена ни в одном из проанализированных видов тканей, имеющих отношение к патогенезу ИИ.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В рамках настоящего пилотного исследования проведена оценка влияния полиморфных вариантов гена ключевого фермента биосинтеза глутатиона — каталитической субъединицы глутаматцистеинлигазы на степень выраженности поражений головного мозга и клинические проявления ИИ. Установлено, что SNP rs636933 и rs761142 гена *GCLC* являются значимыми ДНК-маркерами,

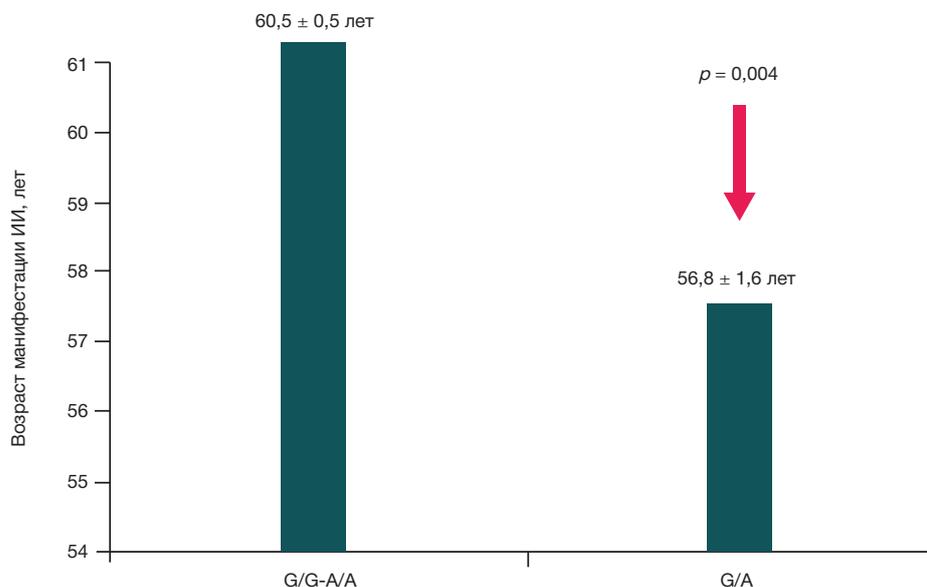


Рис. Ассоциация полиморфного варианта rs17883901 гена *GCLC* с возрастом манифестации ишемического инсульта

Таблица 1. Сводные данные по выявленным ассоциациям полиморфных вариантов гена *GCLC* с числом перенесенных ишемических инсультов

Ген (SNP ID)	Генотип, аллель	n (%)		P <sup>1</sup>	OR (95%CI) <sup>2</sup>
		Больные с одним ИИ	Больные с двумя и более ИИ		
<i>GCLC</i> A>G (rs12524494)	A/A-A/G	518 (99,6)	65 (97)	0,05	1,00
	G/G	2 (0,4)	2 (3,0)		7,78 (1,07–56,42)
<i>GCLC</i> C>T (rs606548)	C/C-C/T	470 (100,0)	58 (96,7)	0,003	1,00
	T/T	0 (0,0)	2 (3,3)		40,2 (1,91–847,9)

Примечание: <sup>1</sup> — уровень значимости ассоциации с риском развития двух и более ИИ с коррекцией по полу и возрасту; <sup>2</sup> — отношения шансов и 95% доверительные интервалы ассоциаций SNP с риском развития двух и более ИИ с коррекцией по полу и возрасту.

ассоциированными с увеличением зоны инфаркта мозга у пациентов с ИИ. Кроме того, показано, что полиморфные варианты rs12524494 и rs606548 гена *GCLC* ассоциируются с увеличением частоты возникновения случаев ИИ. Полиморфизм rs17883901 гена *GCLC* статистически значимо ассоциирован с более ранним дебютом первого эпизода ИИ. Биоинформатический анализ выявил функциональную значимость отдельных полиморфных локусов, ассоциированных с исследуемыми фенотипами. Примечательно, что для описанных выше SNP обнаружен loss-of-function-эффект альтернативных аллелей на уровень экспрессии гена *GCLC* по результатам оценки геномно-транскриптомных данных портала GTEx, что свидетельствует о возможной связи увеличения зоны поражения со снижением экспрессии данных генов в данном отделе головного мозга. Таким образом, полученные данные указывают на тот факт, что полиморфные варианты гена фермента биосинтеза глутатиона — каталитической субъединицы глутаматцистеинлигазы являются значимыми ДНК-маркерами, определяющими объем ишемического поражения головного мозга и формирование клинической картины болезни. Действительно, выявление взаимосвязей полиморфных вариантов гена *GCLC* с клиническими проявлениями и течением болезни представляет собой важный аспект генетико-эпидемиологических исследований и позволяет представить дополнительные подтверждения патофизиологической причастности исследуемого гена к патологии, глубже проникнуть в понимание молекулярных механизмов ее развития [15].

По данным литературы, дефицит глутатиона в головном мозге может иметь непосредственное отношение к увеличению восприимчивости мозговых тканей к окислительному повреждению при окклюзии мозговых артерий. Так, эксперименты, выполненные на культуре астроцитов, показали, что истощение пула глутатиона в клетках не влияет на жизнеспособность клеток, по крайней мере, в первые 24 ч, но значительно

увеличивает восприимчивость их к воздействию оксида азота или пероксинитрита [7]. *In vivo* избирательная частичная потеря глутатиона развивается во время очаговой церебральной ишемии и сохраняется во время реперфузии [7]. Причем время и степень истощения глутатиона ассоциируются с вероятностью последующего развития инфаркта ткани. Кроме того, установлено, что объем инфаркта мозга значительно уменьшается при интрацеребровентрикулярной инфузии моноэтилового эфира глутатиона — соединения, которое способно увеличить уровень митохондриального глутатиона [7]. Экспериментально доказано, что моноэтиловый эфир глутатиона обладает нейропротекторными свойствами при очаговой церебральной ишемии [16]. Таким образом, изменения глутатиона могут способствовать тяжести повреждения тканей при инсульте. Предполагается, что образующийся при окислительном повреждении мозговой ткани акролеин (высокотоксичный  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенный альдегид) является одним из факторов повреждения нейронов, связанных с истощением внутриклеточных запасов восстановленного глутатиона у пациентов с инсультом [17].

## ВЫВОДЫ

Полиморфные варианты rs636933 и rs761142 гена *GCLC* являются значимыми маркерами, определяющими увеличение зоны инфаркта мозга у больных с ИИ. Носительство генотипов rs12524494-G/G и rs606548-T/T сопряжено с увеличением частоты возникновения случаев ИИ, генотип rs17883901-G/A *GCLC* связан с более ранним дебютом первого эпизода ИИ. Все исследованные нами SNP гена *GCLC* были статистически значимо ассоциированы с клиническими проявлениями ИИ, включая нарушения двигательных функций и расстройства чувствительности, что демонстрирует причастность SNP гена *GCLC* к патогенезу болезни. Выявленные биоинформатическими методами loss-of-function-эффекты аллелей могут указывать

Таблица 2. Влияние полиморфных вариантов на экспрессию *GCLC* в мозге, артериях и крови (<https://www.gtportal.org>)

Ген	Эффект аллель <sup>1</sup>	SNP ID	Цельная кровь*		Артерии		Базальные ганглии		Мозжечок		Кора головного мозга	
			p	Z	p	beta	p	beta	p	beta	p	beta
<i>GCLC</i>	A>G	rs12524494	8,5 × 10 <sup>-18</sup>	-8,59	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>GCLC</i>	G>A	rs17883901	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>GCLC</i>	C>T	rs606548	8,8 × 10 <sup>-16</sup>	-8,04	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>GCLC</i>	G>A	rs636933	2,1 × 10 <sup>-26</sup>	-10,63	-	-	0,00005	-0,25	-	-	-	-
<i>GCLC</i>	T>G	rs648595	1,2 × 10 <sup>-70</sup>	-17,77	-	-	0,00002	-0,24	-	-	0,000001	-0,21
<i>GCLC</i>	A>C	rs761142	5,2 × 10 <sup>-52</sup>	-15,04	-	-	0,000002	-0,27	-	-	0,000004	-0,23

Примечание: <sup>1</sup> — аллель, эффект которого оценивался на уровень экспрессии гена, выделен жирным шрифтом. Статистически значимые влияния SNP на экспрессию гена *GCLC* ( $p \leq 0,05$ ) выделены жирным шрифтом. \* —  $p$  — уровень значимости и  $Z$  — балл оценки влияния SNP на уровень экспрессии гена в крови (eQTLGen, [www.eqtngen.org](http://www.eqtngen.org)).

на то, что увеличение зоны поражения головного мозга связано именно со снижением экспрессии гена *GCLC* и формирующийся при этом дефицит глутатиона представляет собой тот неблагоприятный фактор, который способствует увеличению степени поражения головного мозга. В этой связи результаты исследования обосновывают необходимость организации и проведения клинических испытаний новой стратегии в лечении острого ИИ и профилактики тяжелых поражений головного мозга — внутривенного введения восстановленной формы

глутатиона, что может стать эффективным способом защиты нейронов от ишемических повреждений, вызванных окислительным стрессом. Кроме того, установленные клиничко-генетические корреляции открывают возможности использовать данные ДНК-маркеры для индивидуальной оценки характера течения патологии и прогнозирования ее возможных исходов, подобрать персонализированные способы фармакологического лечения и профилактики осложнений, в том числе с учетом этногенетических особенностей пациентов [18].

## Литература

1. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20<sup>th</sup> century. *Lancet Neurol*. 2003 Jan; 2 (1): 43–53.
2. Hassan A, Markus HS. Genetics and ischaemic stroke. *Brain*. 2000 Sep; 123 (Pt 9): 1784–812.
3. Ciancarelli I, Di Massimo C, De Amicis D, Carolei A, Tozzi Ciancarelli MG. Evidence of redox unbalance in post-acute ischemic stroke patients. *Curr Neurovasc Res*. 2012 May; 9 (2): 85–90.
4. Chehaibi K, Trabelsi I, Mahdouani K, Slimane MN. Correlation of Oxidative Stress Parameters and Inflammatory Markers in Ischemic Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Nov; 25 (11): 2585–93.
5. Juurlink BH, Paterson PG. Review of oxidative stress in brain and spinal cord injury: suggestions for pharmacological and nutritional management strategies. *J Spinal Cord Med*. 1998 Oct; 21 (4): 309–34.
6. Rodrigo R, Fernández-Gajardo R, Gutiérrez R, Matamala JM, Carrasco R, Miranda-Merchak A, Feuerhake W. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013 Aug; 12 (5): 698–714.
7. Sims NR, Nilsson M, Muyderman H. Mitochondrial glutathione: a modulator of brain cell death. *J Bioenerg Biomembr*. 2004 Aug; 36 (4): 329–33.
8. Bocharova IA. An association study of three polymorphisms in the glutathione synthase (GSS) gene with the risk of ischemic stroke. *Research Results in Biomedicine*. 2020; 6 (4): 476–87.
9. Бочарова Ю. А., Азарова Ю. Э., Клёсова Е. Ю., Дроздова Е. Л., Солодилова М. А., Полоников А. В. Ген гамма-глутамилциклотрансферазы — ключевого фермента катаболизма глутатиона и предрасположенность к ишемическому инсульту: анализ ассоциаций с болезнью и функциональное аннотирование ДНК-полиморфизмов. *Медицинская генетика*. 2020; 19 (10): 32–39.
10. Биоинформатический инструмент GenePipe. Доступно по ссылке: <https://snpinfo.niehs.nih.gov/snpinfo/selegene.html>.
11. Биоинформатическая программа FuncPred. Доступно по ссылке: <https://snpinfo.niehs.nih.gov/snpinfo/snpfunc.html>.
12. Биоинформатический инструмент GTEx portal. Доступно по ссылке: <https://gtexportal.org>.
13. Биоинформатический инструмент eQTLGen. Доступно по ссылке: [www.eqtlgen.org](http://www.eqtlgen.org).
14. Ruse CE, Parker SG. Molecular genetics and age-related disease. *Age Ageing*. 2001 Nov; 30 (6): 449–54.
15. Janssens AC, van Duijn CM. Genome-based prediction of common diseases: advances and prospects. *Hum Mol Genet*. 2008 Oct 15; 17 (R2): R166–73.
16. Anderson MF, Nilsson M, Eriksson PS, Sims NR. Glutathione monoethyl ester provides neuroprotection in a rat model of stroke. *Neurosci Lett*. 2004 Jan 9; 354 (2): 163–5.
17. Liu JH, Wang TW, Lin YY, Ho WC, Tsai HC, Chen SP, et al. Acrolein is involved in ischemic stroke-induced neurotoxicity through spermidine/spermine-N1-acetyltransferase activation. *Exp Neurol*. 2020 Jan; 323: 113066.
18. Mirzaev K, Abdullaev S, Akmalova K, Sozaeva J, Grishina E, Shuev G, et al. Interethnic differences in the prevalence of main cardiovascular pharmacogenetic biomarkers. *Pharmacogenomics*. 2020; 21 (10): 677–94.

## References

1. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20<sup>th</sup> century. *Lancet Neurol*. 2003 Jan; 2 (1): 43–53.
2. Hassan A, Markus HS. Genetics and ischaemic stroke. *Brain*. 2000 Sep; 123 (Pt 9): 1784–812.
3. Ciancarelli I, Di Massimo C, De Amicis D, Carolei A, Tozzi Ciancarelli MG. Evidence of redox unbalance in post-acute ischemic stroke patients. *Curr Neurovasc Res*. 2012 May; 9 (2): 85–90.
4. Chehaibi K, Trabelsi I, Mahdouani K, Slimane MN. Correlation of Oxidative Stress Parameters and Inflammatory Markers in Ischemic Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Nov; 25 (11): 2585–93.
5. Juurlink BH, Paterson PG. Review of oxidative stress in brain and spinal cord injury: suggestions for pharmacological and nutritional management strategies. *J Spinal Cord Med*. 1998 Oct; 21 (4): 309–34.
6. Rodrigo R, Fernández-Gajardo R, Gutiérrez R, Matamala JM, Carrasco R, Miranda-Merchak A, Feuerhake W. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013 Aug; 12 (5): 698–714.
7. Sims NR, Nilsson M, Muyderman H. Mitochondrial glutathione: a modulator of brain cell death. *J Bioenerg Biomembr*. 2004 Aug; 36 (4): 329–33.
8. Bocharova IA. An association study of three polymorphisms in the glutathione synthase (GSS) gene with the risk of ischemic stroke. *Research Results in Biomedicine*. 2020; 6 (4): 476–87.
9. Bocharova YuA, Azarova YuE, Klesova EYu, Drozdova EL, Solodilova MA, Polonikov AV. Gen gamma-glutamylcyclotransferazy — klyuchevogo fermenta katabolizma glutationa i predraspolozhennost' k ishemicheskomu insul'tu: analiz asociacij s bolezni'ju i funkcional'noe annotirovanie DNK-polimorfizmov. *Medicinskaja genetika*. 2020; 19 (10): 32–39. Russian.
10. Bioinformaticeskij instrument GenePipe. Available from: <https://snpinfo.niehs.nih.gov/snpinfo/selegene.html>.
11. Bioinformaticeskaja programma FuncPred. Available from: <https://snpinfo.niehs.nih.gov/snpinfo/snpfunc.html>.
12. Bioinformaticeskij instrument GTEx portal. Available from: <https://gtexportal.org>.
13. Bioinformaticeskij instrument eQTLGen. Available from: [www.eqtlgen.org](http://www.eqtlgen.org).
14. Ruse CE, Parker SG. Molecular genetics and age-related disease. *Age Ageing*. 2001 Nov; 30 (6): 449–54.
15. Janssens AC, van Duijn CM. Genome-based prediction of common diseases: advances and prospects. *Hum Mol Genet*. 2008 Oct 15; 17 (R2): R166–73.

- 2008 Oct 15; 17 (R2): R166–73.
16. Anderson MF, Nilsson M, Eriksson PS, Sims NR. Glutathione monoethyl ester provides neuroprotection in a rat model of stroke. *Neurosci Lett*. 2004 Jan 9; 354 (2): 163–5.
  17. Liu JH, Wang TW, Lin YY, Ho WC, Tsai HC, Chen SP, et al. Acrolein is involved in ischemic stroke-induced neurotoxicity through spermidine/spermine-N1-acetyltransferase activation. *Exp Neurol*. 2020 Jan; 323: 113066.
  18. Mirzaev K, Abdullaev S, Akmalova K, Sozaeva J, Grishina E, Shuev G, et al. Interethnic differences in the prevalence of main cardiovascular pharmacogenetic biomarkers. *Pharmacogenomics*. 2020; 21 (10): 677–94.