



DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-3-0-2

УДК 575.174.015.3:616

Связь полиморфизма rs11546155 гена *GGT7* с риском развития ишемического инсульта

Е.Л. Дроздова , Г.В. Комкова , А.А. Полоникова ,
М.И. Чурилин , М.А. Солодилова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Курский государственный медицинский университет»,
ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация
Автор для переписки: Е.Л. Дроздова (drozdovael@kursksmu.net)

Резюме

Актуальность: Учитывая значимую роль окислительного стресса в патогенезе ишемического инсульта (ИИ) целесообразным является изучение молекулярно-генетических механизмов регуляции редокс-гомеостаза и метаболизма глутатиона. **Цель исследования:** Изучить ассоциации полиморфного варианта rs11546155 гена гамма-глутамилтрансферазы 7 (*GGT7*) с риском развития ИИ. **Материалы и методы:** Образцы ДНК 600 больных ИИ и 688 лиц контрольной группы использовались для генотипирования SNP rs11546155 методом ПЦР в режиме реального времени с дискриминацией аллелей с помощью TaqMan-зондов. **Результаты:** Установлено, что генотипы G/A и A/A ассоциированы с повышенным риском развития ИИ в группе женщин (OR=1,54, 95%CI 1,02–2,32, $P_{perm}=0,04$), тогда как у мужчин ассоциаций генотипов rs11546155 гена *GGT7* не наблюдалось. У пациентов с гиподинамией полиморфизм rs11546155 был ассоциирован с повышенным риском развития ИИ (OR=1,59, 95%CI 1,01–2,00, $P_{perm}=0,04$), в то время как у лиц с достаточной физической активностью данный SNP не был связан с развитием болезни. Кроме того, у лиц носителей аллеля rs11546155G, которые не злоупотребляли алкоголем, наблюдается пониженный риск развития ИИ (OR=0,58, 95%CI 0,38–0,88, $P_{perm}=0,01$), тогда как у лиц, злоупотребляющих алкоголем, данный аллель терял свой защитный эффект в отношении риска болезни. Функциональное аннотирование SNP показало, что связанный с ИИ аллель rs11546155A ассоциирован со снижением экспрессии гена *GGT7*, а также генов, вовлеченных в аутофагию и протеасомную деградацию белков. **Заключение:** В настоящем исследовании впервые установлена связь полиморфизма rs11546155 с риском развития ИИ. Дальнейшие исследования необходимы для выяснения природы, как пол-специфической ассоциации SNP, так и генно-средовых взаимодействий.

Ключевые слова: ишемический инсульт; окислительный стресс; глутатион; ДНК-полиморфизм; гамма-глутамилтрансфераза (*GGT7*)

Благодарности: выражаем благодарность за возможность проведения научной работы руководству Курского государственного медицинского университета в лице ректора, профессора В.А. Лазаренко, научно-исследовательскому институту генетической и молекулярной эпидемиологии Курского государственного медицинского университета, в частности директору НИИ ГМЭ, профессору А.В. Полоникову.

Для цитирования: Дроздова ЕЛ, Комкова ГВ, Полоникова АА, и др. Связь полиморфизма rs11546155 гена *GGT7* с риском развития ишемического инсульта. Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(3):339-350. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-3-0-2

Relationship between polymorphism rs1546155 of the *GGT7* gene and the risk of ischemic stroke

Elena L. Drozdova , Galina V. Komkova , Anna A. Polonikova ,
Mikhail I. Churilin , Maria A. Solodilova 

Kursk State Medical University,
3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

Corresponding author: Elena L. Drozdova (drozdovael@kursksmu.net)

Abstract

Background: Since oxidative stress plays a role in the pathogenesis of ischemic stroke (IS), it is important to investigate the molecular mechanisms contributing to redox homeostasis and glutathione metabolism. **The aim of the study:** To analyze the association of the rs11546155 polymorphism of gamma-glutamyltransferase 7 (*GGT7*) gene with the risk of ischemic stroke. **Materials and methods:** DNA samples from 600 patients with IS and 688 controls were used for genotyping SNP rs11546155 by real-time PCR with allele discrimination using TaqMan probes. **Results:** It was found that genotypes G/A and A/A are associated with an increased risk of IS in females (OR=1.54, 95%CI 1.02–2.32, Pperm=0.04), while no associations between rs11546155 genotypes were observed in males. In patients with hypodynamia, the rs11546155 polymorphism was associated with an increased risk of IS (OR=1.59, 95%CI 1.01–2.00, Pperm=0.04), while in individuals with normal and increased physical activity, the SNP did not influence disease risk. Moreover, the carriers of allele rs11546155G who did not abuse alcohol possess a decreased risk of IS (OR = 1.59, 95%CI 1.01–2.00, Pperm = 0.04), while the protective effect of the allele against disease risk was not seen in alcohol abusers. Functional SNP annotation showed that the IS-related rs11546155A allele is associated with decreased expression of the *GGT7* gene, as well as genes involved in autophagy and proteasomal protein degradation. **Conclusion:** This study was the first to establish the association of the rs11546155 polymorphism with the risk of IS. Further studies are needed to clarify the nature of the sex-specific SNP association and gene-environment interactions.

Keywords: ischemic stroke; oxidative stress; glutathione; DNA polymorphism; gamma glutamyl transferase (*GGT7*)

Acknowledgements: we express our gratitude for the opportunity to conduct scientific work to the leadership of Kursk State Medical University in the person of the rector, Professor V.A. Lazarenko, Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology of Kursk State Medical University, in particular director, professor A.V. Polonikov.

For citation: Drozdova EL, Komkova GV, Polonikova AA, et al. Relationship between polymorphism rs1546155 of the *GGT7* gene and the risk of ischemic stroke. Research Results in Biomedicine. 2024;10(3):339-350. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-3-0-2

Введение. Смертность от цереброваскулярных патологий, связанных с нарушениями кровотока в головном мозге, составляет 20% и занимает второе место в общем уровне летальности в РФ [1, 2]. Согласно

докладу ВОЗ, в мире каждый год выявляют более 15 миллионов случаев инсульта и большая часть пациентов умирает в течение первого года, а среди выживших около 80% остаются инвалидами [3]. Ишемический

инсульт (ИИ) – самая распространенная форма инсульта, представляет собой состояние организма, при котором происходит нарушение циркуляции крови в мозге, что приводит к гипоксии, некрозу органа и последующему неврологическому дефициту [4]. Хорошо известно, что основными причинами ИИ являются атеросклероз, тромбоз или эмболия церебральных сосудов.

С генетических позиций ишемический инсульт представляет собой мультифакториальное полигенное заболевание, в развитие которого вовлечены генетические и средовые факторы [5]. Так, согласно результатам близнецовых исследований, значение конкордантности по наличию ИИ у монозиготных близнецов превышает таковой показатель на 65% у дизиготных близнецов, что указывает на мультифакториальную природу болезни [6]. Семейные исследования также продемонстрировали значимость генетических факторов для развития ИИ – если один из родителей перенес ишемический инсульт, то риск возникновения болезни у потомства повышается вдвое и семейная отягощенность ИИ более отчетливо проявляется среди молодых пациентов [6]. Многочисленные молекулярно-генетические исследования последних лет позволили установить различные классы генов, полиморфные варианты которых ассоциированы с предрасположенностью к ишемическому инсульту. В частности, выделены следующие группы кандидатных генов ИИ: регуляции липидного обмена, гемостаза и фибринолиза, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, метаболизма оксида азота, гомоцистеина и металлопротеиназ [6, 7]. Также установлены полиморфные варианты генов, ассоциированные с течением и исходами ИИ, в том числе генов, определяющих сосудистую реактивность, устойчивость головного мозга к ишемии и гипоксическому повреждению [5]. Показано, что некоторые моногенные заболевания могут объяснить порядка 7% генетических причин ишемического инсульта [8]. По результатам крупного полногеномного ассоциативного исследования (GWAS), выполненного в Великобритании

на выборке более 3,5 тысяч пациентов с ИИ и около 6 тысяч контроля, установлено, что наследуемость ишемического инсульта в целом составляет около 38%, тогда как наследуемость инсульта с поражением крупных мозговых сосудов составляет 40%, инсульта кардиоэмболического типа – 33%, а инсульта с поражением мелких сосудов – 16% [6].

Окислительный стресс (ОС) является одним из ключевых патологических процессов, обнаруживающихся на всех этапах развития цереброваскулярной патологии и возникающих в результате избыточного образования свободных радикалов на фоне дефицита антиоксидантной защиты [9, 10]. Патологическое действие окислительного стресса включает активацию экспрессии провоспалительных генов, которые индуцируют иммунные клетки и способствуют выделению в эндотелии цитокинов и факторов клеточной адгезии, что зачастую является причиной воспаления сосудистой стенки. В связи со значимостью окислительного стресса для патогенеза ишемического инсульта целесообразным является изучение молекулярно-генетических механизмов регуляции редокс-гомеостаза и особенно метаболизма глутатиона [11]. В этом контексте особый интерес привлекают гены ферментов метаболизма глутатиона, которые потенциально могут влиять на его синтез и, тем самым, быть вовлеченными в регуляцию редокс-гомеостаза клеток, в том числе артерий и клеток головного мозга [7]. Известно, что поступление аминокислот-предшественников для внутриклеточного синтеза глутатиона (цистеина, глицина и глутаминовой кислоты) регулируется под влиянием мембран-ассоциированных ферментов, одним из которых является гамма-глутамилтрансфераза, которая расщепляет внеклеточный восстановленный глутатион на глутамат и дипептид цистеинил-глицин, которые после аминопептидазной реакции транспортируются в клетку для *de novo* синтеза глутатиона [12]. До настоящего времени исследований, целью которых является изучение связи полиморфизма генов ферментов катаболизма глутатиона, а

именно гамма-глутамилтрансфераз, с риском развития ишемического инсульта не проводилось, ни в России, ни за рубежом.

Цель исследования. Изучить ассоциацию функционально значимого полиморфного варианта rs11546155 гена гамма-глутамилтрансферазы 7 (*gamma-glutamyltransferase 7, GGT7*) с риском развития ишемического инсульта.

Материалы и методы исследования. В настоящее исследование было вовлечено 600 пациентов (330 мужчин и 270 женщин), находившихся на лечении в неврологическом отделении регионального сосудистого центра Курской областной многопрофильной клинической больницы. Диагноз ИИ верифицировался опытными врачами-неврологами на основе клинической картины болезни с использованием данных инструментального обследования (компьютерная томография и ядерно-магнитная резонансная томография головного мозга). Средний возраст пациентов составил $61,09 \pm 9,77$ лет. Контрольная группа для исследования была сформирована из образцов ДНК биобанка научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии КГМУ и включала 688 относительно людей без какой-либо хронической соматической патологии (366 мужчин и 322 женщины, средний возраст $60,84 \pm 7,45$ лет). Протокол исследования (№ 6 от 14.05.2018) был одобрен региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. От всех участников исследования было получено добровольное информированное согласие на участие в данном научном исследовании. Среди пациентов проводилось анкетирование с использованием валидированного опросника [13] для выявления различных факторов, которые могут быть связаны с развитием ишемического инсульта (образ жизни, питание, психоэмоциональный стресс, вредные привычки и пр.). У пациентов с ИИ производился забор цельной венозной крови для выделения геномной ДНК стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции и преципитации

этанолом. Для исследования был выбран функционально значимый однонуклеотидный полиморфизм (SNP) rs11546155 гена *GGT7*, ассоциированный с экспрессией данного гена в артериях и плазме крови (данные портала GTEx, <https://www.gtexportal.org/home/>) и частотой минорного аллеля А более 10% в европейских популяциях (данные геномного браузера Ensembl, <https://www.ensembl.org/index.html>). Генотипирование полиморфизма rs11546155 гена *GGT7* проводилось методом ПЦР в режиме реального времени с дискриминацией аллелей с помощью TaqMan-зондов в лаборатории геномных исследований НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии КГМУ.

Статистическая обработка данных, включая анализ ассоциаций SNP с риском развития ИИ, была проведена с использованием программы PLINK 1.9. Оценка распределения частот генотипов на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (PXB) и межгрупповые сравнения частот аллелей и генотипов осуществлялась точным тестом Фишера. Анализ ассоциацией аллелей и генотипов с риском развития ИИ проводился путем расчета отношения шансов (OR) и 95% доверительных интервалов (95% CI). Анализировались следующие генетические модели взаимосвязи SNP с фенотипом: аллельная, аддитивная, доминантная и рецессивная. Для оценки уровня значимости ассоциаций аллелей и генотипов с ИИ использовался адаптивный пермутационный тест, позволяющий рассчитывать эмпирический уровень значимости (P_{perm}). Наилучшая генетическая модель ассоциации SNP с ИИ соответствовала наименьшему значению P_{perm} .

Результаты и их обсуждение. Частоты генотипов полиморфного варианта rs11546155 соответствовали их ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Результаты по анализу ассоциации полиморфного варианта rs11546155 гена *GGT7* с риском развития ишемического инсульта в общих (объединенных мужчин и женщин) группах и в группах,

стратифицированных по полу, представлены в таблице 1. Как видно из таблицы 1, статистически значимых ассоциаций полиморфизма rs11546155 с риском развития ишемического инсульта в общих (не стратифицированных по полу) группах пациентов

не обнаружено. В то же самое время, генотипы G/A и A/A были ассоциированы с повышенным риском развития ИИ в группе женщин (OR=1,54, 95%CI 1,02–2,32, $P_{perm}=0,04$), тогда как у мужчин ассоциаций генотипов rs11546155 гена *GGT7* не наблюдалось.

Таблица 1

Анализ ассоциации полиморфного варианта rs11546155 гена *GGT7* с риском развития ишемического инсульта в общих группах и в группах, стратифицированных по полу

Table 1

The association analysis between polymorphism rs11546155 of the *GGT7* gene and the risk of ischemic stroke in entire and sex-stratified groups

Генотип, аллель	Контроль, n=688 n (%)	Больные ИИ, n=600 n (%)	OR (95% CI) ¹	P_{perm} ¹
Общие группы				
G/G	543 (78,9)	454 (75,7)	1,21 (0,93-1,57)	0,17
G/A	130 (18,9)	138 (23,0)		
A/A	15 (2,2)	8 (1,3)		
A	0,116	0,128	1,12 (0,88-1,42)	0,34
Мужчины				
G/G	282 (77,0)	253 (76,7)	1,01 (0,71-1,43)	0,99
G/A	76 (20,8)	73 (22,1)		
A/A	8 (2,2)	4 (1,2)		
A	0,126	0,123	0,97 (0,71-1,34)	0,86
Женщины				
G/G	261 (81,1)	201 (74,4)	1,54 (1,02-2,32)	0,04
G/A	54 (16,8)	65 (24,1)		
A/A	7 (2,2)	4 (1,5)		
A	0,106	0,135	1,32 (0,93-1,88)	0,21

Примечание: ¹ Показатели рассчитаны посредством адаптивного пермутационного теста для лучшей (доминантной) модели.

Note: ¹ Scores calculated by adaptive permutation test for the best (dominant) model.

В связи с тем, что ишемический инсульт представляет собой типичное мультифакторное заболевание, на развитие которого оказывают как генетические, так и средовые факторы, при анализе влияния генетических маркеров на риск развития болезни необходимо учитывать разнообразные средовые факторы [14]. С использованием анкетных данных пациентов были проанализированы следующие средовые факторы ИИ: курение, злоупотребление алкоголем, гиподинамия, психоэмоциональный стресс и низкий уровень употребления свежих овощей и фруктов. В таблице 2

представлены результаты совместного влияния полиморфного варианта rs11546155 гена *GGT7* и средовых факторов на риск развития ишемического инсульта. Согласно данным, представленным в таблице 2, у пациентов с низкой физической активностью (гиподинамией) полиморфизм rs11546155 был ассоциирован с повышенным риском развития ишемического инсульта (OR=1,59, 95%CI 1,01–2,00, $P_{perm}=0,04$), в то время как у лиц с достаточной физической активностью данный однонуклеотидный полиморфизм не был связан с развитием болезни.

Таблица 2

Анализ совместного влияния полиморфного варианта rs11546155 гена GGT7 и средовых факторов на риск развития ишемического инсульта

Table 2

The joint effects of the rs11546155 polymorphism of the GGT7 gene and environmental factors on the risk of ischemic stroke

Генотипы	Наличие фактора риска (f+)				Отсутствие фактора риска (f-)			
	Здоровые n (%)	Больные ИИ n (%)	OR (95% CI) ¹	<i>P</i> _{perm} ¹	Здоровые n (%)	Больные ИИ n (%)	OR (95% CI) ¹	<i>P</i> _{perm}
Взаимодействие GGT7 rs11546155 и курение								
G/G	171 (77,4)	196 (74)	1,90 (0,81- 1,76)	0,41	359 (79,4)	258 (77,0)	1,09 (0,80- 1,46)	0,75
G/A	45 (20,4)	64 (24,1)			83 (18,4)	74 (22,1)		
A/A	5 (2,3)	5 (1,9)			10 (2,2)	3 (0,9)		
Взаимодействие GGT7 rs11546155 и злоупотребление алкоголем								
G/G	18 (72,0)	86 (74,1)	0,98 (0,39- 2,47)	0,99	191 (84,5)	368 (76,0)	0,58 (0,38- 0,88)¹	0,01¹
G/A	7 (28)	28 (24,1)			33 (14,6)	110 (22,7)		
A/A	0 (0,0)	2 (1,7)			2 (0,9)	6 (1,2)		
Взаимодействие GGT7 rs11546155 и гиподинамия								
G/G	96 (82,8)	306 (75,2)	1,59 (1,01- 2,00)²	0,04²	96 (85,0)	148 (77,5)	1,53 (0,83- 2,82)	0,22
G/A	19 (16,4)	94 (23,1)			16 (14,2)	42 (22,0)		
A/A	1 (0,9)	7 (1,7)			1 (0,9)	1 (0,5)		
Взаимодействие GGT7 rs11546155 и низкое употребление свежих овощей и фруктов								
G/G	129 (83,2)	242 (76,8)	1,57 (0,97- 2,52)	0,06	83 (83,0)	212 (74,9)	1,58 (0,92- 2,74)	0,10
G/A	25 (16,1)	69 (21,9)			16 (16,0)	67 (23,7)		
A/A	1 (0,6)	4 (1,3)			1 (1,0)	4 (1,4)		

Примечание: ¹ Ассоциация рассчитана для аллеля G рассчитаны посредством адаптивного пермутационного теста для аддитивной модели; ² Ассоциация рассчитана посредством адаптивного пермутационного теста для доминантной модели.

Note: ¹ Association calculated for allele G calculated by adaptive permutation test for additive model; ² Association calculated by adaptive permutation test for dominant model.

Также установлено, что у носителей генотипов с аллелем G, не злоупотребляющих алкоголем, наблюдался пониженный риск развития ИИ (OR=0,58, 95%CI 0,38–0,88, *P*_{perm}=0,01). Однако у лиц, злоупотребляющих алкоголем, данный аллель терял свой защитный эффект в отношении развития ишемического инсульта (ассоциации SNP не наблюдалось). Совместного влияния полиморфизма rs11546155 гена GGT7 с курением и дефицитом в пищевом рационе свежих овощей и фруктов на риск развития

ишемического инсульта не установлено.

Для интерпретации выявленных генотипических ассоциаций нами было проведено функциональное аннотирование полиморфного варианта rs11546155 гена GGT7 с использованием геномно-транскриптомных данных портала GTEx (Табл. 3). При этом анализировались данные экспрессии гена GGT7 в артериях, мозге и плазме крови, которые могут иметь патогенетическое значение для развития ишемического инсульта.

Таблица 3

Результаты eQTL (expression quantitative trait loci)-анализа полиморфного варианта rs11546155 гена *GGT7* с использованием данных портала GTEx (<https://www.gtexportal.org/home/>)

Table 3

Results of (eQTL) analysis of the rs11546155 polymorphisms of the *GGT7* gene according to the GTEx portal (<https://www.gtexportal.org/home/>)

Гены	Анализируемый аллель	P-value	NES	Ткани
Артерии				
<i>GGT7</i>	rs11546155 A	0,000061	-0,15	аорта
<i>GGT7</i>	rs11546155 A	0,00019	-0,12	большеберцовая артерия
<i>MAP1LC3A</i>	rs11546155 A	0,000028	-0,12	большеберцовая артерия
<i>NCOA6</i>	rs11546155 A	0,0000031	0,29	коронарная артерия
<i>NCOA6</i>	rs11546155 A	0,0000063	0,18	аорта
<i>NCOA6</i>	rs11546155 A	0,000012	0,12	большеберцовая артерия
<i>PIGU</i>	rs11546155 A	0,00037	0,14	большеберцовая артерия
<i>TP53INP2</i>	rs11546155 A	1,6 x 10⁻⁷	-0,24	аорта
Головной мозг				
<i>NCOA6</i>	rs11546155 A	1,0 x 10⁻⁸	0,47	гемисфера мозжечка
<i>NCOA6</i>	rs11546155 A	1,8 x 10⁻⁷	0,34	мозжечок
<i>NCOA6</i>	rs11546155 A	0,000022	0,27	кора мозга
<i>NCOA6</i>	rs11546155 A	0,000038	0,33	гиппокамп
<i>NCOA6</i>	rs11546155 A	0,000079	0,33	базальные ганглии (прилежащее ядро)
<i>NCOA6</i>	rs11546155 A	0,000099	0,30	кора фронтальной области мозга
<i>NCOA6</i>	rs11546155 A	0,00015	0,26	гипофиз
Другие ткани				
<i>GGT7</i>	rs11546155 A	0,00011	-0,097	цельная кровь
<i>MAP1LC3A</i>	rs11546155 A	1,4 x 10⁻²²	-0,30	цельная кровь
<i>TRPC4AP</i>	rs11546155 A	0,000097	0,10	цельная кровь
<i>GSS</i>	rs11546155 A	0,00042	0,15	скелетная мышца
<i>PIGU</i>	rs11546155 A	0,000010	0,16	скелетная мышца

Оказалось, что вариантный аллель ассоциирован с экспрессией, как гена *GGT7*, так и других генов, расположенных в хромосомном сегменте 20q11.22. Как видно из таблицы 3, аллель rs11546155A ассоциирован с пониженной экспрессией гена *GGT7* в аорте, большеберцовой артерии и цельной крови, пониженной экспрессией гена *MAP1LC3A* – белка, ассоциированного с микротрубочками (microtubule associated protein 1 light chain 3 alpha,) в большеберцовой артерии и цельной крови, а так же гена опухолевого белка p53, индуцируемым ядерным белком 2 (tumor protein p53 inducible nuclear protein 2, *TP53INP2*) в

аорте. Аллель rs11546155 A так же ассоциировался с повышенной экспрессией гена коактиватора ядерных рецепторов 6 (nuclear receptor coactivator 6, *NCOA6*) в аорте, большеберцовой и коронарной артериях, а также в различных отделах головного мозга. Кроме того, аллель rs11546155A был ассоциирован с повышенной экспрессией гена белка класса U биосинтеза фосфатидилинозитол-гликанового якоря (phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class U, *PIGU*) в большеберцовой артерии и скелетной мышце. Повышенный уровень мРНК гена *TRPC4AP* – белка, ассоциированного с 4м членом подсемей-

ства катионных каналов C переходного рецепторного потенциала (transient receptor potential cation channel subfamily C member 4 associated protein) и глутатионсинтетазы (glutathione synthetase, *GSS*) в крови были также ассоциированы с аллелем rs11546155 A.

Таким образом, учитывая транскриптомные данные, представленные в таблице 3, можно полагать, что носительство ассоциированного с повышенным риском развития ИИ у женщин аллеля rs11546155A связано со снижением экспрессии генов *GGT7*, *MAP1LC3A* и *TP53INP2* в артериях и данные изменения могут отражать существование у лиц, предрасположенных к ишемическому инсульту, нарушений метаболизма глутатиона и процессов аутофагии - важнейших биологических процессов, которые связаны с развитием атеросклероза. По всей видимости, связь изученного полиморфизма с риском развития ишемического инсульта отражает ко-регуляцию экспрессии данных генов в артериях и взаимосвязь процессов аутофагии и метаболизма глутатиона, которые, как известно, могут иметь патогенетическое значение для формирования ишемического инсульта [11, 15].

Учитывая главную биологическую функцию *GGT7*, а именно его вовлеченность во внеклеточный катаболизм восстановленного глутатиона (*GSH*) и его конъюгатов [12], дефицит данного фермента в мембранах клеток сосудистой стенки может быть причиной недостаточного поступления в клетку аминокислот-предшественников для синтеза *GSH* – глутамата и дипептида цистеинил-глицина. Известно, что *GSH* транспортируется из печени (главный орган, который производит глутатиона в организме) через кровоток в органы и периферические ткани, включая эндотелиальные клетки сосудов. Носительство аллеля rs11546155A может быть сопряжено с дефицитом внутриклеточного глутатиона и высоким риском формирования окислительного стресса, который, как известно, имеет непосредственное отношение к развитию атеросклероза.

Представляют также интерес обнаруженные корреляции аллеля rs11546155A с экспрессией генов, вовлеченных в аутофагию (Табл. 3). Как было отмечено выше, продукты генов *MAP1LC3A* и *TP53INP2* вовлечены в регуляцию аутофагии – непрерывного процесса, при котором поврежденные белки органелл и клеточный материал разрушаются внутри аутофагосом [14]. Аутофагия – внутриклеточный процесс деградации цитоплазматических молекул и органелл в аутофагосомах, осуществляющий регуляцию баланса между уровнем распада и синтеза клеточных компонентов. При умеренной активации аутофагия защищает клетку от стрессовых воздействий, однако при чрезмерной активации она может действовать в синергизме с апоптозом, способствуя гибели клетки [9]. *MAP1LC3A* отвечает за продукцию белка клеточной системы аутофагии [16], необходимой для поддержания клеточного гомеостаза, что также имеет значение для нормального функционирования нейронов [17]. Ген *TP53INP2* кодирует белок, который способствует аутофагии и необходим для правильного формирования и функционирования аутофагосом. Кроме того, кодируемый белок может усиливать транскрипцию рДНК, помогая в сборке комплекса предварительной инициации POLR1/РНК-полимеразы I [18]. Пониженный уровень экспрессии данного гена в артериях у носителей, ассоциированного с ишемическим инсультом аллеля rs11546155A, также может отражать низкую активность процессов аутофагии. Можно предположить, что пониженный уровень экспрессии данного гена в артериях, цельной крови у носителей аллеля rs11546155A, ассоциированного с повышенным риском ишемического инсульта, может косвенно отражать сниженную активность процессов аутофагии в артериях у данных пациентов. Известно, что аутофагия патогенетически связана с атеросклеротическим процессом и тесно коррелирует с отложением липидов, инфильтрацией, пролиферацией и воспалительными изменениями, а также разрывом атеросклеротиче-

ской бляшки [11, 19], что является причиной острых нарушений артериальной проходимости.

Еще одним геном, экспрессия которого в головном мозге положительно коррелировала с носительством аллеля rs11546155A, был *NCOA6*. Белок, кодируемый данным геном, является коактиватором транскрипции, который может взаимодействовать с ядерными рецепторами гормонов для усиления их функций по активации транскрипции, в том числе и сигнального каскада NF-κB, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. С носительством аллеля rs11546155A также была связана экспрессия и других генов. Так, *PIGU* представляет собой ген, кодирующий белок, который является пятой субъединицей трансамидазного комплекса GPI, который играет важную роль в развитии и функционировании нейронов [17, 20]. *TRPC4AP* участвует в убиквитинировании белков и их протеасомной деградации [21]. Наконец *GSS* – ген, кодирующий фермент глутатионсинтазу – катализирует второй этап биосинтеза глутатиона, а именно реакции АТФ-зависимого превращения гамма-L-глутамил-L-цистеина в восстановленный глутатион. Установлено, что полиморфные варианты гена глутатионсинтазы могут представлять собой значимые факторы риска развития ишемического инсульта [11], что свидетельствует о значимой роли нарушений метаболизма глутатиона и редокс-гомеостаза, способствующих формированию окислительного стресса – ключевого звена патогенеза данного заболевания.

Заключение. В результате исследования была впервые установлена ассоциация полиморфного варианта rs11546155 гена *GGT7* с риском развития ишемического инсульта. Связь данного полиморфного варианта rs11546155 с ИИ наблюдалась в выборке женщин, а также лиц с пониженной физической активностью. Кроме того, установлено, что аллель rs11546155-G *GGT7* обладает протективным эффектом в отношении ишемического инсульта у лиц, не злоупотребляющих алкоголем. Анализ данных

функционального аннотирования исследованного полиморфизма гена *GGT7* с использованием геномно-транскриптомных данных портала GTEx позволил обнаружить, что носительство аллеля повышенного риска ИИ ассоциировано с экспрессией генов, отражающих изменения внутриклеточного метаболизма глутатиона, аутофагии и протеасомной деградации белков – патологических изменений, обнаруживающихся при атеросклерозе и ишемическом инсульте. Пол-специфический характер ассоциации полиморфизма rs11546155 с ИИ, а также потенциальное модифицирующее влияние средовых факторов, таких как, злоупотребление алкоголем и гиподинамия, требуют проведения дальнейших генетико-эпидемиологических исследований на выборках большего объема для расшифровки механизмов, лежащих в основе выявленных генно-средовых взаимодействий.

Информация о финансировании

Работа выполнена при финансовой поддержке Курского государственного медицинского университета.

Financial support

This work was financially supported by Kursk State Medical University.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Никишин ВО, Голыхастов СЮ, Бобков АВ. Ишемический инсульт у лиц молодого возраста. Особенности этиопатогенеза и вторичной профилактики. Известия Российской военно-медицинской академии. 2020;39(1S):102-105. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar43362>
2. Куташова ЛА, Куташов ДВ. К вопросу диагностики и лечения ишемического инсульта. Клинический случай. Вселенная мозга. 2021;2(9):46-48.
3. Усанова ТА, Усанова АА, Куняева ТА, и др. Факторы риска ишемического ин-

сульта. Современные проблемы науки и образования. 2020;2:133. DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.29670>

4. Москаленко МИ, Пономаренко ИВ, Полоников АВ, и др. Роль стрессового фактора в реализации генетической предрасположенности к развитию инсульта на фоне гипертонической болезни. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(3 вып. 2):11-17. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro201911903211>

5. Дутова ТИ, Банин ИН, Ермоленко НА. Генетический паспорт как основа первичной и вторичной профилактики инфаркта мозга у лиц молодого возраста. Лечащий Врач. 2023;(7-8):45-51. DOI: <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.8.007>

6. Даниленко НГ, Сидорович ЭК, Аксенова ЕА. Генетика ишемического инсульта. Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. 2019;9(3):409-422.

7. Polonikov A, Rymarova L, Klyosova E, et al. Matrix metalloproteinases as target genes for gene regulatory networks driving molecular and cellular pathways related to a multistep pathogenesis of cerebrovascular disease. Journal of Cellular Biochemistry. 2019;120(10):16467-16482. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.28815>

8. Ekkert A, Šliachtenko A, Grigaitė J, et al. Ischemic Stroke Genetics: What Is New and How to Apply It in Clinical Practice? Genes. 2021;13(1):48. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes13010048>

9. Луговая АВ, Эмануэль ВС, Калинина НМ, и др. Апоптоз и аутофагия в патогенезе острого ишемического инсульта (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2020;65(7):428-434. DOI: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-7-428-434>

10. Головина НИ, Лыков ЮА. Структурно-функциональные изменения почек и их влияние на сердечно-сосудистый риск у пожилых пациентов. Актуальные проблемы медицины. 2020;43(4):539-548. DOI: <https://doi.org/10.18413/2687-0940-2020-43-4-539-548>

11. Бочарова ЮА. Исследование ассоциаций трёх полиморфных вариантов гена глутатионсинтазы (GSS) с риском развития ишемического инсульта. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(4):476-487. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-4>

12. Александрова ЛА, Субботина ТФ, Жлоба АА. Взаимосвязь дефицита фолатов, гипергомоцистеинемии и метаболизма глутатиона у больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2020;26(6):656-664. DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-6-656-664>

13. Клёсова ЕЮ, Азарова ЮЭ, Суняйкина ОА, и др. Валидация краткого опросника для оценки вклада средовых факторов риска в развитие возраст-зависимых заболеваний на примере сахарного диабета 2 типа и ишемической болезни сердца. Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(1):130-137. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-10>

14. Shi Q, Cheng Q, Chen C. The Role of Autophagy in the Pathogenesis of Ischemic Stroke. Current Neuropharmacology. 2021;19(5):629-640. DOI: <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200729101913>

15. Ni D, Mo Z, Yi G, et al. Recent insights into atherosclerotic plaque cell autophagy. Experimental Biology and Medicine. 2021;246(24):2553-2558. DOI: <https://doi.org/10.1177/15353702211038894>

16. Vaites LP, Paulo JA, Huttlin EL, et al. Systematic Analysis of Human Cells Lacking ATG8 Proteins Uncovers Roles for GABARAPs and the CCZ1/MON1 Regulator C18orf8/RMC1 in Macroautophagic and Selective Autophagic Flux. Molecular and Cellular Biology. 2018;38(1):e00392-17. DOI: <https://doi.org/10.1128/MCB.00392-17>

17. Чурилова АВ. Оценка экспрессии маркеров аутофагии и интенсивности аутофагии в структурах мозга крыс. В: Фирсов МЛ, Антонов СМ, Романова ИВ, и др., редакторы. «Оптогенетика+ 2020». Сборник научных трудов Второй Всероссийской научной конференции с международным участием и Школы по современным методам неинвазивного контроля нейрональной активности; 22-26 апреля 2020 г. Санкт-Петербург: ВВМ; 2020:74-76.

18. Xu Y, Wan W. The bifunctional role of TP53INP2 in transcription and autophagy. Autophagy. 2020;16(7):1341-1343. DOI: <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1713646>

19. Masuyama A, Mita T, Azuma K, et al. Defective autophagy in vascular smooth muscle cells enhances atherosclerotic plaque instability. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2018;505(4):1141-1147. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.09.192>

20. Knaus A, Kortüm F, Kleefstra T, et al. Mutations in PIGU Impair the Function of the GPI Transamidase Complex, Causing Severe Intellectual Disability, Epilepsy, and Brain Anomalies. *American Journal of Human Genetics*. 2019;105(2):395-402. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.06.009>

21. Poduslo SE, Huang R, Huang J, et al. Genome screen of late-onset Alzheimer's extended pedigrees identifies TRPC4AP by haplotype analysis. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2009;150B(1):50-55. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30767>

References

1. Nikishin VO, Golokhvastov SY, Bobkov AV. Ischemic stroke in young people. Features of etiopathogenesis and secondary prevention. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;39(1S):102-105. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar43362>

2. Kutashova LA, Kutashov DV. To the question of diagnostics and treatment of ischemic stroke. Clinical case. *Vselennaya mozga*. 2021;2(9):46-48. Russian.

3. Usanova TA, Usanova AA, Kunyayeva TA, et al. Risk factors for ischemic stroke. *Modern Problems of Science and Education*. 2020;2:133. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.29670>

4. Moskalenko MI, Ponomarenko IV, Polonikov AV, et al. The role of the stress factor in the realization of the genetic predisposition to the development of stroke in patients with essential hypertension. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(3 vyp 2):11-17. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro201911903211>

5. Dutova TI, Banin IN, Ermolenko NA. Genetic passport as a basis for primary and secondary prevention of cerebral infarction in young people. *Lechaschi Vrach*. 2023;(7-8):45-51. Russian. DOI: <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.8.007>

6. Danilenko NG, Sidorovich EK, Aksenova EA. Genetics of Ischemic Stroke. *Neurology and neurosurgery. Eastern Europe*. 2019;9(3):409-422. Russian.

7. Polonikov A, Rymarova L, Klyosova E, et al. Matrix metalloproteinases as target genes for gene regulatory networks driving molecular and cellular pathways related to a multistep pathogenesis of cerebrovascular disease. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019;120(10):16467-16482. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.28815>

8. Ekkert A, Šliachtenko A, Grigaitė J, et al. Ischemic Stroke Genetics: What Is New and How to Apply It in Clinical Practice? *Genes*. 2021;13(1):48. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes13010048>

9. Lugovaya AV, Emanuel VS, Kalinina NM, et al. Apoptosis and autophagy in the pathogenesis of acute ischemic stroke (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2020;65(7):428-434. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-7-428-434>

10. Golovina N.I., Lykov Yu.A. Golovina NI, Lykov YuA. Structural and functional changes in the kidneys and their effect on cardiovascular risk in elderly patients. *Challenges in Modern Medicine*. 2020;43(4):539-548. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2687-0940-2020-43-4-539-548>

11. 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):476-487. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-4>

12. Aleksandrova LA, Subbotina TF, Zhloba AA. The relationship of folate deficiency, hyperhomocysteinemia and glutathione metabolism in hypertensive patients. *Arterial Hypertension*. 2020;26(6):656-664. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-6-656-664>

13. Klyosova EYu, Azarova IE, Sunyaykina OA, et al. Validity of a brief screener for environmental risk factors of age-related diseases using type 2 diabetes and coronary artery disease as examples. *Research Results in Biomedicine*. 2022;8(1):130-137. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-10>

14. Shi Q, Cheng Q, Chen C. The Role of Autophagy in the Pathogenesis of Ischemic Stroke. *Current Neuropharmacology*. 2021;19(5):629-640. DOI: <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200729101913>

15. Ni D, Mo Z, Yi G, et al. Recent insights into atherosclerotic plaque cell autophagy. *Experimental Biology and Medicine*. 2021;246(24):2553-2558. DOI: <https://doi.org/10.1177/15353702211038894>

16. Vaites LP, Paulo JA, Huttlin EL, et al. Systematic Analysis of Human Cells Lacking ATG8 Proteins Uncovers Roles for GABARAPs

and the CCZ1/MON1 Regulator C18orf8/RMC1 in Macroautophagic and Selective Autophagic Flux. *Molecular and Cellular Biology*. 2018;38(1):e00392-17. DOI: <https://doi.org/10.1128/MCB.00392-17>

17. Churilova AV. Analysis of autophagy markers expression and autophagic flux in the rat brain structures. In: Firsov ML, Antonov SM, Romanova IV, et al., editors. «Optogenetics+ 2020». Collection of scientific papers of the Second All-Russian Scientific Conference with international participation and School on modern methods of non-invasive control of neuronal activity; 22-26 April 2020. St. Petersburg: VVM; 2020:74-76. Russian.

18. Xu Y, Wan W. The bifunctional role of TP53INP2 in transcription and autophagy. *Autophagy*. 2020;16(7):1341-1343. DOI: <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1713646>

19. Masuyama A, Mita T, Azuma K, et al. Defective autophagy in vascular smooth muscle cells enhances atherosclerotic plaque instability. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2018;505(4):1141-1147. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.09.192>

20. Knaus A, Kortüm F, Kleefstra T, et al. Mutations in PIGU Impair the Function of the GPI Transamidase Complex, Causing Severe Intellectual Disability, Epilepsy, and Brain Anomalies. *American Journal of Human Genetics*. 2019;105(2):395-402. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.06.009>

21. Poduslo SE, Huang R, Huang J, et al. Genome screen of late-onset Alzheimer's extended pedigrees identifies TRPC4AP by haplotype analysis. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2009;150B(1):50-55. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30767>

Статья поступила в редакцию 27 октября 2023 г.

Поступила после доработки 10 марта 2024 г.

Принята к печати 6 апреля 2024 г.

Received 27 October 2023

Revised 10 March 2024

Accepted 6 April 2024

Информация об авторах

Елена Леонидовна Дроздова, ассистент кафедры общей гигиены ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail:

drozdovael@kursksmu.net,

ORCID:

<https://orcid.org/0000-0002-3476-8304>.

Галина Викторовна Комкова, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: komkovagv@kursksmu.net, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2756-4164>.

Анна Алексеевна Полоникова, студент ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: anna-polonikova@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4305-7055>.

Михаил Иванович Чурилин, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей гигиены ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: mpmi2@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6064-986X>.

Мария Андреевна Солодилова, доктор биологических наук, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: solodilovama@kursksmu.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4607-4913>.

Information about the authors

Elena L. Drozdova, Assistant at the Department of General Hygiene, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: drozdovael@kursksmu.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3476-8304>.

Galina V. Komkova, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor at the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: komkovagv@kursksmu.net, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2756-4164>.

Anna A. Polonikova, Student, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: anna-polonikova@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4305-7055>.

Mikhail I. Churilin, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of General Hygiene, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: mpmi2@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6064-986X>

Maria A. Solodilova, Doct. Sci. (Biology), Professor at the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: solodilovama@kursksmu.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4607-4913>.