



DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-3-0-3

УДК 577.24

Роль генов глутатион-зависимых ферментов антиоксидантной системы в выживаемости и достижении долголетия

В.В. Эрдман^{1,2} , И.А. Туктарова¹ , А.А. Петинцева¹ , Я.Р. Тимашева^{1,2} ,
Т.Р. Насибуллин¹ 

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук,
пр-т. Октября, д. 71, г. Уфа, 450054, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет»,
ул. Ленина, д.3, г. Уфа, 450008, Российская Федерация
Автор для переписки: В.В. Эрдман (*danivera@mail.ru*)

Резюме

Актуальность: Долголетие человека характеризуется способностью поддерживать внутриклеточный гомеостаз в изменяющихся с возрастом условиях. Эффективность протекания многих редокс-зависимых эндогенных процессов зависит от структурно-функциональных особенностей генов, связанных с глутатионом. **Цель исследования:** Исследование роли полиморфных локусов генов глутатион-зависимых ферментов антиоксидантной системы *GSR* (rs1002149), *GSTP1* (rs1695), *GPX1* (rs1050450), *GPX4* (rs713041) и *GPX8* (rs381852) в выживаемости и достижении долголетия при физиологическом и патологическом старении. **Материалы и методы:** Выборка из 3218 человек, русских, башкир и татар по этнической принадлежности, включала лиц среднего возраста (18-59 лет), старшего возраста (60-89 лет) и долгожителей (90-114 лет). Информация о статусе выживаемости и окончательном диагнозе получена для 1656 лиц в возрасте старше 45 лет. Полиморфные генетические маркеры проанализированы с использованием TaqMan-ПЦР технологии. **Результаты:** Установлены генетические маркеры долголетия и выживаемости, включающие аллель *GPX4* (rs713041) Т (мужчины, OR=1,66, P=0,006; HR=0,81, P=0,02), генотип *GPX4* (rs713041) СТ (общая группа, OR=1,33, P=0,004; коморбидный статус, HR=0,6, P=0,02), а также сочетание аллелей *GPX1* (rs1050450) G и *GSTP1* (rs1695) A (женщины, русские по этнической принадлежности, OR=4,15, P_{FDR}=0,04; общая группа, HR=0,5, P=0,02). В этнической группе русских с долголетием среди женщин ассоциирован аллель *GPX8* (rs381852) А (OR=2,52, P=0,005); в гомозиготном и гетерозиготном варианте он встречался в девяти сочетаниях, способствующих долголетию (в комбинации с аллелями *GPX1* (rs1050450) G и *GSTP1* (rs1695) A показаны наиболее значимые статистические показатели – OR=4,07, P_{FDR}=0,006). Сочетание *GPX1* (rs1050450) GG, *GPX4* (rs713041) С и *GSR* (rs1002149) Т ассоциировано с долголетием башкир (OR=7,98, P_{FDR}=0,02). Генотип *GSR* (rs1002149) ТТ является маркером смертности от всех причин (HR=1,47, P=0,02). Со смертностью от цереброваскулярных заболеваний в преклонном возрасте связаны генотип *GPX1* (rs1050450) AG (HR=1,42, P=0,003) и сочетание аллелей *GPX1* (rs1050450) G и *GSTP1* (rs1695) A (HR=1,4, P=0,02). **Заключение:** В генах глутатион-зависимых ферментов антиоксидантной системы

выявлены общие и этноспецифические генетические предикторы выживаемости в преклонном возрасте, смертности с учетом клинических данных и долголетия.

Ключевые слова: долголетие; старение; возраст-зависимые заболевания; глутатион-зависимые ферменты антиоксидантной системы; генетический полиморфизм; ген-генные взаимодействия; выживаемость

Для цитирования: Эрдман ВВ, Туктарова ИА, Петинцева АА, и др. Роль генов глутатион-зависимых ферментов антиоксидантной системы в выживаемости и достижении долголетия. Научные результаты биомедицинских исследований. 2026;12(3):393-413. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-3-0-3

Role of the genes of glutathione-related enzymes involved in the antioxidant defense in survival and longevity

Vera V. Erdman¹ , Ilsiara A. Tuktarova¹ , Anna A. Petintseva¹ ,
Yanina R. Timasheva^{1,2} , Timur R. Nasibullin¹ 

¹ Ufa Scientific Center, RAS,
71 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University,
3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia

Corresponding author: Vera V. Erdman (danivera@mail.ru)

Abstract

Background: Human longevity is characterized by maintaining cellular homeostasis in the age-related changes of the internal conditions. The efficiency of many redox endogenous processes depends on the structural and functional features of glutathione-related genes. **The aim of the study:** To study the role of the polymorphic loci GSR (rs1002149), GSTP1 (rs1695), GPX1 (rs1050450), GPX4 (rs713041) and GPX8 (rs381852) of genes encoding glutathione-related enzymes in survival and longevity during physiological and pathological aging. **Materials and methods:** A sample of 3218 individuals, Russians, Bashkirs and Tatars by ethnicity, was divided into three age groups of middle-aged (18-59 years), aged (60-89 years) persons and long-livers (90-114 years). Information on survival status and diagnosis was obtained for 1656 individuals aged over 45 years. Polymorphic genetic markers were analyzed using TaqMan PCR technology. **Results:** The genetic markers of longevity and survival were established. They included the GPX4 (rs713041) T allele (in men, OR=1.66, P=0.006; HR=0.81, P=0.02), the GPX4 (rs713041) CT genotype (in the total group, OR=1.33, P=0.004; for multimorbidity, HR=0.6, P=0.02), and the combination of GPX1 (rs1050450) G and GSTP1 (rs1695) A alleles (in Russian women, OR=4.15, P_{FDR}=0.04; for the total group, HR=0.5, P=0.02). In Russians, the GPX8 (rs381852) A allele was associated with longevity among women (OR=2.52, P=0.005); in homozygous and heterozygous variants, it was found in nine longevity-promoting combinations, with the most statistical significance along with the GPX1 (rs1050450) G and GSTP1 (rs1695) A alleles (OR=4.07, P_{FDR}=0.006). In Bashkirs, the combination of GPX1 (rs1050450) GG, GPX4 (rs713041) C and GSR (rs1002149) T was related with longevity (OR=7.98, P_{FDR}=0.02). The GSR (rs1002149) TT genotype was linked to all-cause mortality (HR=1.47, P=0.02). The GPX1 (rs1050450) AG genotype (HR=1.42, P=0.003) and the GPX1 (rs1050450) G allele combined with the GSTP1 (rs1695) A allele (HR=1.4, P=0.02) predicted

cerebrovascular mortality in the advanced age. **Conclusion:** In the genes of glutathione-related enzymes involved in the antioxidant defense, the genetic predictors of the overall survival in the advanced age, clinical-related mortality, and longevity were identified in generally and separately for each studied ethnic groups.

Keywords: longevity; aging; age-related diseases; glutathione-related enzymes; antioxidant defense; genetic polymorphism; gene-gene interactions; survival

For citation: Erdman VV, Tuktarova IA, Petintseva AA, et al. Role of the genes of glutathione-related enzymes involved in the antioxidant defense in survival and longevity. Research Results in Biomedicine. 2026;12(3):393-413. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-3-0-3

Введение. Долголетие представляет собой уникальный феномен исключительной продолжительности жизни, значительно превышающей средний популяционный показатель. Важным условием успешного онтогенеза является высокая степень адаптации организма к стрессогенным факторам среды и сохранение постоянства внутренней среды организма [1]. Окислительно-восстановительные процессы выступают в качестве основных регуляторов внутриклеточного гомеостаза [2]. Ключевую роль в редокс-процессах играет глутатион (GSH) – трипептид, состоящий из цистеина, глицина и глутаминовой кислоты, который в высоких концентрациях обнаруживается практически во всех клетках организма [3]. Глутатион является мобильным донором свободных электронов и присутствует в клетке в двух формах – восстановленной (GSH) и окисленной (GSSG). Именно соотношение GSH/GSSG определяет окислительно-восстановительный статус клетки. Высокая концентрация GSH способствует эффективному восстановлению аминокислотных остатков, при этом сам глутатион окисляется до GSSG. Взаимодействуя с кислородными радикалами, связывая ксенобиотики, стабилизируя клеточные мембраны, GSH является универсальным антиоксидантом [4].

Система метаболизма глутатиона как одна из важнейших регуляторных механизмов, обеспечивающих внутриклеточный гомеостаз и клеточное выживание, рассматривается в рамках

глутатионовой теории старения [5, 6]. Разнообразные внешние и поведенческие факторы, такие, как несбалансированная диета, воздействие ксенобиотиков, могут приводить к истощению глутатиона и дисбалансу его окисленной и восстановленной форм [7]. Более того, с возрастом снижается способность организма синтезировать глутатион [7]. Большинство возрастных хронических дегенеративных заболеваний связаны с низким уровнем глутатиона и ферментов, участвующих в его метаболизме [6, 8].

Ферментный глутатионовый комплекс антиоксидантной системы включает глутатионредуктазу (GSR), семейство глутатионпероксидаз (GPx) и глутатионтрансферазу (GST), представленную несколькими изоформами. Данные компоненты метаболизма глутатиона являются сенсорами и регуляторами внутриклеточного редокс-статуса [8-13]. Глутатионредуктаза (Glutathione S-Reductase, GSR) – перманентно активированный флавопротеин, восстанавливающий окисленный дисульфид глутатиона (GSSG) до сульфгидрильной формы GSH. Таким образом, GSR поддерживает концентрацию восстановленного глутатиона, и его активность повышается в условиях окислительного стресса [9]. Различные изоформы GPx восстанавливают перекиси водорода (H₂O₂), используя глутатион в качестве косубстрата. Тем самым GPx регулируют концентрацию данного промежуточного кислородного метаболита, который является не только окислителем, но и важной сигнальной

молекулой, участвующей во множестве клеточных процессов. Глутатионпероксидаза 1 (GPx1) является самой распространенной и наиболее активной в отношении восстановления гидроперекисей изоформой [10]. Глутатионпероксидаза 4 (GPx4) восстанавливает гидроперекиси сложных липидов, участвуя таким образом в поддержании целостности мембран и ферроптозе [11]. Глутатионпероксидаза 8 (GPx8) – трансмембранный белок эндоплазматического ретикулула, участвующий в окислительном фолдинге белков и регулировании концентрации ионов Ca⁺ [12]. Глутатион-S-трансферазы (GST) – крупнейшее суперсемейство ферментов второй фазы детоксикации. Данные белки обеспечивают связывание глутатиона с различными токсичными соединениями, нейтрализуя их электрофильные свойства и способствуя удалению из клетки [8]. Кроме того, S-глутатионилирование опосредует редокс-регуляцию активности каталитических белков, в частности, ингибируя, или, наоборот, активизируя связывание транскрипционных факторов с ДНК [13].

Изменение активности фермента и соответствующий эффект в отношении устойчивости или уязвимости к эндогенным и экзогенным факторам могут быть связаны с генетическим полиморфизмом в кодирующем гене. Так, для полиморфного локуса rs1002149 гена *GSR* была установлена ассоциация с уровнем активности фермента *GSR* и с выживаемостью среди супердолгожителей [14]. Полиморфизм rs1050450, приводящий к нарушению ферментативной активности гена *GPX1*, ассоциирован с развитием возраст-зависимых патологий сердечно-сосудистой системы, онкологических заболеваний [10]. Полиморфизм rs713041, расположенный в 3'-регуляторной области гена *GPX4*, модулирует степень связывания фермента с селеном и, соответственно, его экспрессию, и ассоциирован с риском развития заболеваний возраста [15]. Полиморфный вариант rs381852 гена *GPX8*

ассоциирован на уровне GWAS с раком яичников [16]. Показана ассоциация полиморфного варианта rs1695 в гене *GSTP1* с некоторыми видами рака, болезнями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания [17, 18]. Таким образом, функциональные полиморфные варианты генов глутатионового обмена ассоциированы с болезнями возраста и могут быть вовлечены в формирование молекулярно-генетического фона для физиологической адаптации организма, способствующей выживаемости.

Цель исследования заключалась в изучении роли полиморфных локусов генов глутатион-зависимых ферментов антиоксидантной системы *GSR* (rs1002149), *GSTP1* (rs1695), *GPX1* (rs1050450), *GPX4* (rs713041) и *GPX8* (rs381852) в выживаемости и достижении долголетия среди населения республики Башкортостан с учетом пола, этнической принадлежности и клинико-патологического диагноза.

Материалы и методы исследования. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ИБГ УФИЦ РАН (Протокол № 1 от 4 ноября 2007 г.) и выполнено в соответствии с этическими принципами проведения медико-биологических исследований с участием человека в качестве субъекта, закрепленными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association, 2013).

Общая выборка включала 3218 не родственных между собой мужчин и женщин в возрасте от 18 до 114 лет, русских, башкир и татар по этнической принадлежности, проживающих в Республике Башкортостан. После получения информированного добровольного согласия на участие в исследовании проводили анкетирование, включающее также данные анамнеза. Для лиц среднего возраста (18-59 лет) на момент забора биологического материала исключались инфаркт миокарда, инсульт, аутоиммунные расстройства, сахарный диабет и онкологические заболевания. Для участников старшего возраста (60-89 лет)

допускалось наличие в анамнезе атеросклероза. В группу долгожителей включали всех лиц старше 90 лет.

Получена информация о статусе выживаемости и окончательном диагнозе 1656 исследуемых лиц старше 45 лет. На основании верифицированных данных о доживаемости, полученных к концу 2024

года, вся выборка дифференцирована по возрасту (группы лиц среднего, старшего возраста и долгожителей) и по причинам смертности от различных патологий (на основании данных заключений о смерти). Общая выборка и выделенные группы сравнения охарактеризованы в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика исследуемой выборки

Table 1

The characteristics of the studied sample

	Русские	Татары	Башкиры	Общая группа
	n (%) средний возраст±SD			
Всего	682 (20,55) 60,37±26,42	2045 (61,63) 69,04±23,42	591 (17,81) 69,08±24,27	3318 (100) 67,27±24,46
Пол				
Мужчины	364 (53,38) 57,42±26,17	975 (47,68) 60,86±23,71	262 (44,33) 62,42±26,16	1601 (48,25) 60,34±24,74
Женщины	318 (46,63) 63,74±26,34	1070 (52,32) 76,51±20,48	329 (55,67) 74,4±21,22	1717 (51,75) 73,74±22,33
Возрастные группы				
Средний возраст	363 (53,23) 38,02±13,78	862 (42,15) 45,34±15,68	218 (36,89) 41,68±17,67	1443 (43,49) 42,95±15,85
Старческий возраст	208 (30,50) 82,06±4,84	743 (36,33) 81,58±5,16	269 (45,52) 81,66±4,92	1220 (36,77) 81,67±5,05
Долгожители	111 (16,28) 93,41±2,75	440 (21,52) 94,36±3,57	104 (17,60) 94,22±3,56	655 (19,74) 94,17±3,45
Статус выживаемости				
Живые	36 (13,00) 67,06±11,4	130 (12,09) 71,18±12,46	39 (12,83) 80,26±8,66	205 (12,38) 72,18±12,33
Умершие	241 (87,00) 86,11±8,4	945 (87,91) 86,05±9,38	265 (87,17) 85,45±8,06	1451 (87,62) 85,95±8,99
Причины смерти				
Старость	63 (22,26) 89,59±5,04	352 (32,93) 88,97±6,39	91 (32,27) 88,51±6,23	506 (30,97) 88,96±6,21
ССЗ	63 (22,26) 84,46±7,8	293 (27,41) 84,98±9,24	81 (28,72) 83,72±7,49	437 (26,74) 84,67±8,74
ЦВЗ	78 (27,56) 87,58±8,01	186 (17,40) 87,19±8,91	53 (18,79) 86,04±8,57	317 (19,4) 87,09±8,63
ХОБЛ	15 (5,3) 82,53±5,17	45 (4,21) 84,24±9,17	13 (4,61) 82,15±7,63	73 (4,47) 83,52±8,19
СД2Т	14 (4,95) 86,86±7,66	32 (2,99) 82,53±8,14	5 (1,77) 79,8±8,41	51 (3,12) 83,45±8,19
Онкология	18 (6,36) 79,44±11,97	54 (5,05) 78,67±12,12	20 (7,09) 78,65±11,5	92 (5,63) 78,82±11,83
Другие причины	9 (3,18) 78,22±13,02	43 (4,02) 77,16±14,98	8 (2,84) 85,17±7,25	60 (3,67) 78,4±14,01
Полиморбидность	23 (8,13) 85±6,48	64 (5,99) 84,72±9,13	11 (3,90) 81,55±8,63	98 (6,0) 84,18±8,51

Примечание: SD – стандартное отклонение; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СД2Т – сахарный диабет второго типа.

Note: SD – standard deviation; CVD – cardiovascular diseases, CVA – cerebrovascular accidents, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, T2D – type 2 diabetes.

Отобранные для исследования гены кодируют ключевые ферменты антиоксидантной системы, использующие глутатион в качестве кофактора [13]. Полиморфные маркеры генов *GSR* (rs1002149), *GSTP1* (rs1695), *GPX1* (rs1050450), *GPX4* (rs713041) и *GPX8* (rs381852) были подобраны с использованием компьютерных баз данных GWAS Catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>, дата обращения сентябрь 2023 г.), NCBI (The National Center for Biotechnology Information, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, дата обращения сентябрь 2023 г.), Ensembl genome browser (<https://www.ensembl.org/index.html>, дата обращения сентябрь 2023 г.). Функциональная значимость отобранных для исследования SNP анализировалась в программах RegulomeDB (<https://regulomedb.org>, дата обращения сентябрь 2023 г.) и Open Targets Genetics (<https://genetics.opentargets.org/>, дата обращения сентябрь 2023 г.). Данные полиморфные варианты локализованы в кодирующих или регулирующих сайтах генов и связаны с изменением генной экспрессии, способны оказывать специфические эффекты в отношении сигнальных путей, в которые вовлечены белковые продукты изучаемых генов [8, 11, 12, 19, 20], а также являются генетическими маркерами ряда возраст-ассоциированных заболеваний [9, 13, 16, 18, 19, 21-27]. Характеристика исследованных SNP представлена в таблице 2.

Образцы ДНК получены путем фенольно-хлороформной экстракции из 8 мл цельной венозной крови. Генотипирование проведено методом ПЦР в реальном времени с использованием наборов праймеров и целевых флуоресцентных TaqMan-зондов («ДНК-Синтез», Россия). Распределение частот генотипов было проверено на соответствие равновесию Харди-Вайнберга в контрольной группе. Различия в распределении частот генотипов между этническими группами для каждого SNP оценивалось с помощью критерия χ^2 Пирсона (SPSS Statistics v. 22.0.).

Ассоциации исследуемых SNP с возрастом анализировались методом логистической регрессии с построением доминантной, кодоминантной, сверхдоминантной, рецессивной и лог-аддитивной генетических моделей (программная среда R v. 4.4.1., пакет SNPAssoc v. 2.1-2, <https://cran.r-project.org/>, [28]). Наиболее подходящая генетическая модель выбиралась для каждого SNP, статистически значимо связанного с исследуемым признаком, на основе наименьшего значения информационного критерия Акаике (AIC). Ассоциированные со старением и долголетием комбинации аллелей и генотипов изучаемых генов устанавливались с использованием программы APSampler (v.3.6.0, <http://apsampler.sourceforge.net>, [29]). Корреляция отдельных полиморфных локусов и их сочетаний с общей выживаемостью и при различных клинических фенотипах устанавливалась с использованием регрессии пропорциональных рисков Кокса; кривые выживаемости визуализировались с использованием графиков Каплана–Майера (SPSS Statistics v. 22.0.). Все расчеты проводились с поправкой на пол и этническую принадлежность. Детальное описание методов и подходов статистического анализа описаны нами ранее [30].

Результаты и их обсуждение. В этнических группах русских, татар и башкир, которые являются наиболее распространенными в структуре населения Республики Башкортостан, охарактеризованы полиморфные локусы генов ферментов антиоксидантной системы, связанных с глутатионом. Наблюдаемое распределение частот генотипов в каждой исследованной этнической группе соответствовало теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга ($P_{HWE} > 0,05$, Табл. 2). Сравнительный анализ распределения частот генотипов по каждому исследованному SNP выявил различия между этническими группами по полиморфным локусам *GPX1* (rs1050450) и *GPX8* (rs381852) ($P=0,01$, табл. 2).

Таблица 2

Характеристика исследованных полиморфных локусов, частота минорного аллеля, результаты анализа соответствия распределению Харди-Вайнберга в трех этнических группах

Table 2

The characteristic of studied polymorphic loci, minor allele frequencies, and the results of testing for Hardy-Weinberg equilibrium in the three ethnic groups

Ген RefSNP	Хромосомная локализация (GRCh38)	HGVS name, генная локализация	Аминокислотная замена	Минорный аллель	MAF				P χ^2
					Европейцы*	Русские	Татары	Башкиры	
GPX1 rs1050450	3:49357401	g.49357401G>A 2 экзон	p.Pro200Leu	A	33,6	30,25 (0,52)	35,42 (0,08)	35,43 (0,46)	0,01
GPX4 rs713041	19:1106616	g.1106616T>C 3'UTR	–	T	44,93	39,58 (1)	39,42 (1)	42,49 (0,26)	0,34
GPX8 rs381852	5:55164133	g.55164133A>G 3 экзон	p.Lys182Arg	A	20,97	20,87 (0,63)	16,45 (0,73)	17,44 (0,46)	0,01
GSTP1 rs1695	11:67585218	g.67585218A>G 5 экзон	p.Ile105Val	G	32,63	31,65 (0,46)	33,88 (0,47)	32,67 (0,85)	0,49
GSR rs1002149	8:30728221	g.30728221G>T промотор	–	T	15,61	20,44 (0,81)	21,28 (0,17)	18,88 (0,58)	0,42

Примечание: RefSNP – Reference SNP (база данных NCBI); MAF – частота минорного аллеля, %; * – по данным проекта 1000 геномов; P_{HWE} – уровень статистической значимости соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов закону распределения Харди-Вайнберга; P χ^2 – уровень статистической значимости сходства распределения частот генотипов в этнических группах русских, татар и башкир по критерию χ^2 Пирсона.

Note: RefSNP – Reference SNP (NCBI database); MAF – minor allele frequency, %; * – according to the 1000 Genomes Project database; P_{HWE} – level of statistical significance of the correspondence of the observed frequency of genotypes distribution to the Hardy – Weinberg distribution law; P χ^2 – P-value from Pearson's χ^2 -test.

Распределение частот аллелей и генотипов в этнических группах с учетом возрастной градации приведено в таблице 3. Ассоциации между возрастными группами и полиморфными локусами оценивались с помощью регрессионного анализа и представлены в рамках различных генетических моделей в таблице 4. Наибольшее число ассоциаций продемонстрировано для полиморфного локуса rs713041 гена *GPX4*. В общей выборке частота генотипа *GPX4* (rs713041) СТ оказалась выше в группе долгожителей, относительно таковой среди лиц среднего ($P=0,021$) и преклонного ($P=0,004$) возраста. Ассоциация аллеля *GPX4* (rs713041) Т с долголетием, относительно группы лиц преклонного возраста, выявлена в общей группе ($P=0,007$) и в группе татар ($P=0,004$). Более того, в группе мужчин данный аллель, по которому также показана ассоциация с долголетием ($P=0,006$), был установлен как предиктор общей выживаемости ($HR=0,81$, $P=0,02$, Рис. 1А). В то же время у башкир снижена частота генотипа *GPX4* (rs713041) ТТ среди лиц преклонного возраста ($P=0,04$), долгожителей ($P=0,008$), и особенно женщин старше 90 лет ($P=0,001$). Генотип *GPX8* (rs381852) GA ассоциирован с долголетием в общей группе ($P=0,03$). В группе женщин русской этнической принадлежности с долголетием ассоциированы генотипы *GPX1* (rs1050450) GA ($P=0,02$) и *GSTP1* (rs1695) AG ($P=0,008$), а также аллель *GPX8* (rs381852) А ($P=0,005$). Частота генотипа *GSR* (rs1002149) ТТ снижена среди татар долгожителей ($P=0,03$); данный генотип также был идентифицирован как маркер повышенного риска смертности от всех причин ($HR=1,47$, $P=0,02$, рис. 1Б).

Выполнен поиск информативных ген-генных сочетаний, связанных с достижением преклонного возраста и долголетия. Установлено 11 комбинаций аллелей и генотипов, ассоциированных с долголетием в группе женщин ($OR>3$, $P_{FDR}<0,05$) (табл. 5). Среди башкир,

достигших долголетия, вероятность встречаемости сочетания *GPX1* (rs1050450) GG + *GPX4* (rs713041) C + *GSR* (rs1002149) T в восемь раз выше, чем в группе лиц среднего возраста ($P_{FDR}=0,02$). В группе русских аллели *GPX1* (rs1050450) G, *GPX8* (rs381852) А и *GSTP1* (rs1695) А формируют 10 различных комбинаций, с наиболее значимым статистическим показателем для сочетания *GPX1* (rs1050450) G + *GPX8* (rs381852) А + *GSTP1* (rs1695) А ($P_{FDR}=0,006$). Сочетание аллелей *GPX1* (rs1050450) G и *GSTP1* (rs1695) А, ассоциированное с долголетием ($P_{FDR}=0,05$), оказалось значимым для общей выживаемости ($HR=0,5$, $P=0,02$, Рис. 1В).

Установленные в результате построения регрессионных моделей и ген-генных комбинаций генетические маркеры долголетия были выбраны в качестве предикторов для проведения анализа выживаемости в группах, сформированных на основе сведений о причинах смерти исследуемых лиц. Маркерами риска смертности при цереброваскулярных заболеваниях оказались генотип *GPX1* (rs1050450) AG ($HR=1,42$, $P=0,003$, Рис. 2А) и сочетание аллелей *GPX1* (rs1050450) G и *GSTP1* (rs1695) А ($HR=1,4$, $P=0,02$, Рис. 2Б). С выживаемостью при коморбидном состоянии ассоциирован генотип *GPX4* (rs713041) СТ ($HR=0,6$, $P=0,02$, Рис. 2В).

Таким образом, на обширной выборке, включающей мужчин и женщин трех крупных этнических групп русских, татар и башкир, проживающих на территории Республики Башкортостан, изучено возраст-зависимое изменение спектра частот аллелей и генотипов по полиморфным локусам в генах глутатион-связанных ферментов антиоксидантной системы *GSR* (rs1002149), *GSTP1* (rs1695), *GPX1* (rs1050450), *GPX4* (rs713041) и *GPX8* (rs381852). Исследованная выборка сформирована из коренных жителей Республики Башкортостан и имеющих тем самым сходные тенденции в отношении адаптации к экологическим и климатогеографическим условиям.

Таблица 3 (начало)

Распределение частот аллелей и генотипов по полиморфным локусам генов глутатион-зависимых ферментов антиоксидантной системы в трех этнических группах Республики Башкортостан

Beginning of Table 3

Alleles and genotypes frequencies distribution of polymorphic loci in the genes encoded glutathione-related enzymes involved in the antioxidant defense across three ethnic groups of Bashkortostan Republic

Возрастная группа	Генотипы Аллели n (%)	Русские	Татары	Башкиры
GPXI (rs1050450)				
Средний возраст	GG/GA/AA G/A	167/151/33 (47,58/43,02/9,4) 485/217 (69,09/30,91)	309/357/87 (41,04/47,41/11,55) 975/531 (64,74/35,26)	72/92/22 (38,71/49,46/11,83) 236/136 (63,44/36,56)
Старческий возраст		97/79/17 (50,26/40,93/8,81) 273/113 (70,73/29,27)	289/352/74 (40,42/49,23/10,35) 930/500 (65,03/34,97)	114/115/38 (42,7/43,07/14,23) 343/191 (64,23/35,77)
Долгожители		50/53/6 (45,87/48,62/5,5) 153/65 (70,18/29,82)	175/194/59 (40,89/45,33/13,79) 544/312 (63,55/36,45)	50/39/14 (48,54/37,86/13,59) 139/67 (67,48/32,52)
GPX4 (rs713041)				
Средний возраст	CC/CT/TT C/T	129/170/50 (36,96/48,71/14,33) 428/270 (61,32/38,68)	225/311/107 (34,99/48,37/16,64) 761/525 (59,18/40,82)	60/92/43 (30,77/47,18/22,05) 212/178 (54,36/45,64)
Старческий возраст		70/87/34 (36,65/45,55/17,8) 227/155 (59,42/40,58)	280/303/100 (41,44/36/14,64) 863/503 (63,18/36,82)	88/134/40 (33,59/51,15/15,27) 310/214 (59,16/40,84)
Долгожители		37/54/17 (34,26/50/15,74) 128/88 (59,26/40,74)	130/212/62 (32,18/52,48/15,35) 472/336 (58,42/41,58)	30/61/11 (29,41/59,8/10,78) 121/83 (59,31/40,69)
GPX8 (rs381852)				
Средний возраст	GG/GA/AA G/A	231/99/13 (67,35/28,86/3,79) 561/125 (81,78/18,22)	445/165/25 (70,08/25,98/3,94) 1055/215 (83,07/16,93)	137/50/6 (70,98/25,91/3,11) 324/62 (83,94/16,06)
Старческий возраст		111/70/6 (59,36/37,43/3,21) 292/82 (78,07/21,93)	470/186/16 (69,94/27,68/2,38) 1126/218 (83,78/16,22)	170/70/10 (68/28/4) 410/90 (82/18)
Долгожители		53/46/6 (50,48/43,81/5,71) 152/58 (72,38/27,62)	279/115/7 (69,58/28,68/1,75) 673/129 (83,92/16,08)	65/31/3 (65,66/31,31/3,03) 161/37 (81,31/18,69)
GSTP1 (rs1695)				
Средний возраст	AA/AG/GG A/G	167/152/35 (47,18/42,94/9,89) 486/222 (68,64/31,36)	346/344/106 (43,47/43,22/13,32) 1036/556 (65,08/34,92)	82/90/24 (41,84/45,92/12,24) 254/138 (64,8/35,2)

Таблица 3 (окончание)

Распределение частот аллелей и генотипов по полиморфным локусам генов глутатион-зависимых ферментов антиоксидантной системы в трех этнических группах Республики Башкортостан

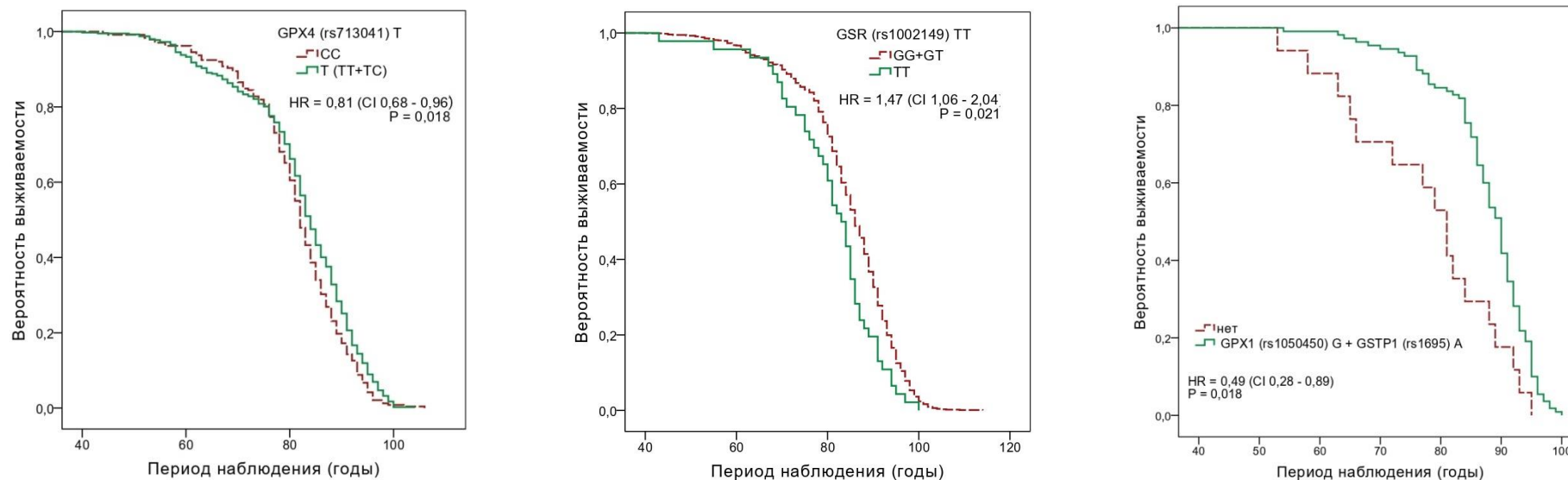
End of Table 3

Alleles and genotypes frequencies distribution of polymorphic loci in the genes encoded glutathione-related enzymes involved in the antioxidant defense across three ethnic groups of Bashkortostan Republic

Возрастная группа	Генотипы Аллели n (%)	Русские	Татары	Башкиры
Старческий возраст		72/84/17 (41,62/48,55/9,83) 228/118 (65,9/34,1)	299/303/74 (44,23/44,82/10,95) 901/451 (66,64/33,36)	126/106/25 (49,03/41,25/9,73) 358/156 (69,65/30,35)
Долгожители		53/48/7 (49,07/44,44/6,48) 154/62 (71,3/28,7)	188/185/44 (45,08/44,36/10,55) 561/273 (67,27/32,73)	44/46/11 (43,56/45,54/10,89) 134/68 (66,34/33,66)
<i>GSR</i> (rs1002149)				
Средний возраст		224/113/14 (63,82/32,19/3,99) 561/141 (79,91/20,09)	403/197/35 (63,46/31,02/5,51) 1003/267 (78,98/21,02)	128/60/7 (65,64/30,77/3,59) 316/74 (81,03/18,97)
Старческий возраст	GG/GT/TT G/T	108/56/7 (63,16/32,75/4,09) 272/70 (79,53/20,47)	412/227/40 (60,68/33,43/5,89) 1051/307 (77,39/22,61)	182/69/8 (70,27/26,64/3,09) 433/85 (83,59/16,41)
Долгожители		66/39/4 (60,55/35,78/3,67) 171/47 (78,44/21,56)	268/137/13 (64,11/32,78/3,11) 673/163 (80,5/19,5)	58/37/7 (56,86/36,27/6,86) 153/51 (75/25)

Примечание: n – численности носителей аллеля (генотипа); p – частота аллеля (генотипа) (%).

Note: n – number of the allele (genotype) carriers; p – allele (genotype) frequency (%).



А Б В
Рис. 1. Графики Каплана-Майера, демонстрирующие прогностическую значимость для общей выживаемости аллеля *GPX4* (rs713041) T в группе мужчин (А), генотипа *GSR* (rs1002149) TT в группе татар (Б), сочетания аллелей *GPX1* (rs1050450) G и *GSTP1* (rs1695) A в группе женщин, русских по этнической принадлежности (В)

Fig. 1. Kaplan-Meier Plot showing the prognostic significance for overall survival of the *GPX4* (rs713041) T allele in men (A), *GSR* (rs1002149) TT genotype among Tatars (B), *GPX1* (rs1050450) G and *GSTP1* (rs1695) A combination in Russian women (C)

В то же время были выявлены этнические особенности в распространении частот генотипов по полиморфным локусам генов *GPX1* (rs1050450) и *GPX8* (rs381852) (табл. 2). Кроме того, установлены как общие, так и этноспецифические ассоциации разных генетических маркеров с долголетием и выживаемостью в преклонном возрасте (табл. 4-5, рис. 1-2).

Аллель (rs1050450) А ассоциирован со сниженной активностью гена *GPX1* и соответственно с низким уровнем белка, с понижением концентрации селена в крови, а также с рядом патологий возраста в разных популяциях мира [19]. Полученная в группах женщин русской и башкирской этнической принадлежности ассоциация аллеля *GPX1* (rs1050450) G с долголетием подтверждает участие данного полиморфного маркера в формировании фенотипа долгожителя, устойчивого к возрастзависимым заболеваниям. Гетерозиготный генотип *GPX1* (rs1050450) AG оказался вовлечен в формирование патологического фенотипа, связанного с цереброваскулярными событиями и смертностью (рис. 2А). Интересно, что наличие даже одного аллеля *GPX1* (rs1050450) А повышало риск и степень развития заболеваний возраста [19]. При этом на модельных объектах показано участие нормальной и высокой активности GPx1 в защите от окислительного стресса именно в тканях нервной системы [12]. Можно предположить, что полиморфный маркер *GPX1* (rs1050450) вовлечен в формирование адаптивных механизмов при развитии сосудистых патологий головного мозга на поздних этапах онтогенеза, способствующих выживаемости в очень преклонном возрасте.

Ассоциация полиморфизма *GPX1* (rs1050450) с долголетием и показателями смертности дополнительно наблюдалась и в сочетании с *GSTP1* (rs1695) (табл. 5, рис. 1В, 2Б), что может свидетельствовать о критической роли GPx1 и GSTP1 в качестве регуляторов редокс-гомеостаза для клеточной выживаемости на поздних

этапах онтогенеза. Полиморфизм rs1695 гена *GSTP1* ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями и раком [13, 18, 21, 22], а также с болезнью Альцгеймера [23]. В то же время было установлено снижение частоты аллеля *GSTP1* (rs1695) G с возрастом у итальянских долгожителей [31], что согласуется с нашими результатами, согласно которым аллель *GSTP1* (rs1695) А в сочетании с другими аллелями генов семейства GPx ассоциирован с долголетием (табл. 5). Таким образом, *GSTP1* ассоциирован с физиологическими и патологическими возрастными процессами. Это обусловлено тем, что GST способен взаимодействовать с различными киназами и регулировать важнейшие внутриклеточные сигнальные каскады – JNK, ASK1, MAP, участвуя тем самым в апоптозе и стресс-реакциях [8].

GPx4 также является важнейшим регулятором выживаемости клетки, так как способна напрямую восстанавливать гидроперекиси липидов и холестерина [11], запускать AIF-опосредованную клеточную гибель [32] и ингибировать ферроптоз [11, 33]. Из всех известных изоформ GPx только для GPx4 была установлена связь дефицита данного фермента с выживаемостью эмбрионов лабораторных мышей [34]. Полиморфный локус *GPX4* (rs713041) связан с содержанием селенопротеинов в клетке – в условиях дефицита селена концентрация GPx4 лучше поддерживалась у носителей генотипа CC; данный полиморфизм тем самым был определен в качестве маркера восприимчивости к болезням [24]. Так, аллель *GPX4* (rs713041) C ассоциирован с риском развития инсульта, гипертонии, рака [15]. В нашей работе для полиморфного локуса *GPX4* (rs713041) получено наибольшее число ассоциаций, в то же время для разных этнических групп маркеры долголетия различались. Аллель *GPX4* (rs713041) C, для которого показана защитная роль в отношении окислительного повреждения ДНК при нормальном уровне селена [20], ассоциирован с долголетием у башкир, как индивидуальный генетический маркер, так и в мультилокусных паттернах (табл. 4, 5).

Таблица 4

Результаты анализа ассоциаций между полиморфными локусами изученных генов и возрастом

Table 4

Significant results of association analysis between the studied gene polymorphic loci and age

SNP	Модель	Генотип/ аллель	Сравниваемые группы, n (p, %)		OR (95% CI _{OR})	P	AIC
			Контроль	Случай			
			Средний возраст	Старческий возраст			
<i>GPX4</i> (rs713041) Башкиры	Рецессивная	CC+CT	144 (77)	222 (84,7)	1,00	0,04	609,6
TT		43 (23)	40 (15,3)	0,60 (0,37-0,97)			
<i>GPX1</i> (rs1050450) Женщины русские	Сверхдоминантная	GG+AA	73 (60,8)	28 (43,1)	1,00	0,02	238,5
GA		47 (39,2)	37 (56,9)	2,05 (1,11-3,79)			
<i>GPX4</i> (rs713041)	Сверхдоминантная	CC+TT	581 (52,5)	287 (46,7)	1,00	0,02	2240,4
		CT	525 (47,5)	327 (53,3)	1,26 (1,03-1,54)		
<i>GPX4</i> (rs713041) Башкиры	Рецессивная	CC+CT	144 (77)	91 (89,2)	1,00	0,008	372,3
TT		43 (23)	11 (10,8)	0,40 (0,20-0,83)			
<i>GPX4</i> (rs713041) Женщины башкиры	Рецессивная	CC+CT	67 (72)	66 (91,7)	1,00	0,001	219,3
TT		26 (28)	6 (8,3)	0,23 (0,09-0,61)			
<i>GPX8</i> (rs381852)	Сверхдоминантная	GG+AA	801 (73,3)	413 (68,3)	1,00	0,03	2209,9
		GA	291 (26,6)	192 (31,7)	1,28 (1,03-1,59)		
<i>GPX8</i> (rs381852) Женщины русские	Доминантная	GG	83 (71,5)	31 (50)	1,00	0,005	226,1
GA+AA		33 (28,4)	31 (50)	2,52 (1,33-4,77)			
<i>GSTP1</i> (rs1695) Женщины русские	Сверхдоминантная	AA+GG	81 (66,9)	30 (46,9)	1,00	0,008	235,6
AG		40 (33,1)	34 (53,1)	2,29 (1,23-4,27)			
<i>GPX4</i> (rs713041)	Сверхдоминантная	CC+TT	612 (53,9)	287 (46,7)	1,00	0,004	2263,8
		CT	524 (46,1)	327 (53,3)	1,33 (1,09-1,62)		
<i>GPX4</i> (rs713041)	Доминантная	CC	438 (38,6)	197 (32,1)	1,00	0,007	2264,6
		CT+TT	698 (61,4)	417 (67,9)	1,33 (1,08-1,63)		
<i>GPX4</i> (rs713041) Мужчины	Доминантная	CC	220 (40,4)	51 (29)	1,00	0,006	797,9
CT+TT		325 (59,6)	125 (71)	1,66 (1,15-2,4)			
<i>GPX4</i> (rs713041) Татары	Доминантная	CC	280 (41)	130 (32,2)	1,00	0,004	1430
CT+TT		403 (59)	274 (67,8)	1,46 (1,13-1,90)			
<i>GSR</i> (rs1002149) Татары	Рецессивная	GG+GT	639 (94,1)	405 (96,9)	1,00	0,03	1457,4
TT		40 (5,9)	13 (3,1)	0,51 (0,27-0,97)			

Примечание: n – численности носителей аллеля (генотипа); p – частота аллеля (генотипа) (%); OR – показатель соотношения шансов наступления события; CI_{OR} – доверительный интервал показателя соотношения шансов наступления события; P – уровень значимости; AIC – информационный критерий Акаике.

Note: n – number of the allele (genotype) carriers; p – the allele (genotype) frequency (%); OR – odds ratio; CI_{OR} – 95% confidence interval for OR; P – significance level; AIC – Akaike's information criterion.

Таблица 5

Сочетания аллелей/генотипов, ассоциированные с долголетием среди женщин

Table 5

Allele/genotype combinations associated with longevity among women

Сочетания	Группы сравнения (p, %)		OR	95% CI _{OR}	P	P _{FDR}
	Долгожители	Средний возраст				
Башкиры						
<i>GPX1</i> (rs1050450) GG+ <i>GPX4</i> (rs713041) C+ <i>GSR</i> (rs1002149) T	25,35	4,08	7,98	2,57 – 24,82	0,00006	0,02
Русские						
<i>GPX1</i> (rs1050450) G+ <i>GPX8</i> (rs381852) A+ <i>GSTP1</i> (rs1695) A	50,0	19,74	4,07	2,15 – 7,7	0,00001	0,006
<i>GPX1</i> (rs1050450) G+ <i>GPX8</i> (rs381852) AG+ <i>GSTP1</i> (rs1695) A	45,16	16,45	4,18	2,17 – 8,09	0,00002	0,004
<i>GPX1</i> (rs1050450) AG+ <i>GPX8</i> (rs381852) A+ <i>GSTP1</i> (rs1695) A	32,26	9,87	4,35	2,05 – 9,24	0,0001	0,01
<i>GPX1</i> (rs1050450) G+ <i>GPX8</i> (rs381852) AG	45,16	19,08	3,49	1,84 – 6,65	0,0001	0,01
<i>GPX1</i> (rs1050450) G+ <i>GPX8</i> (rs381852) A	50,0	23,03	3,34	1,79 – 6,24	0,0001	0,009
<i>GPX8</i> (rs1050450) A+ <i>GSTP1</i> (rs1695) A	50,0	24,84	3,08	1,66 – 5,71	0,0003	0,01
<i>GPX8</i> (rs1050450) AG+ <i>GSTP1</i> (rs1695) A	53,85	20,51	3,17	1,68 – 5,97	0,0003	0,01
<i>GPX1</i> (rs1050450) AG+ <i>GPX8</i> (rs381852) A	32,26	11,84	3,55	1,72 – 7,32	0,0006	0,02
<i>GPX1</i> (rs1050450) AG+ <i>GPX8</i> (rs381852) AG	29,03	10,53	3,48	1,64 – 7,39	0,001	0,03
<i>GPX1</i> (rs1050450) G+ <i>GSTP1</i> (rs1695) A	93,75	78,34	4,15	1,41 – 12,22	0,003	0,05

Примечание: p – частота встречаемости сочетания; OR – показатель соотношения шансов наступления события; CI_{OR} – 95% доверительный интервал OR; P – уровень значимости; P_{FDR} – уровень значимости после введения поправки на множественность сравнений методом FDR (false discovery rate).

Notes: p – the combination frequency; OR – odds ratio; CI_{OR} – 95% confidence interval for OR; P – significance level; P_{FDR} – significance level corrected for multiple testing using FDR (false discovery rate) method.

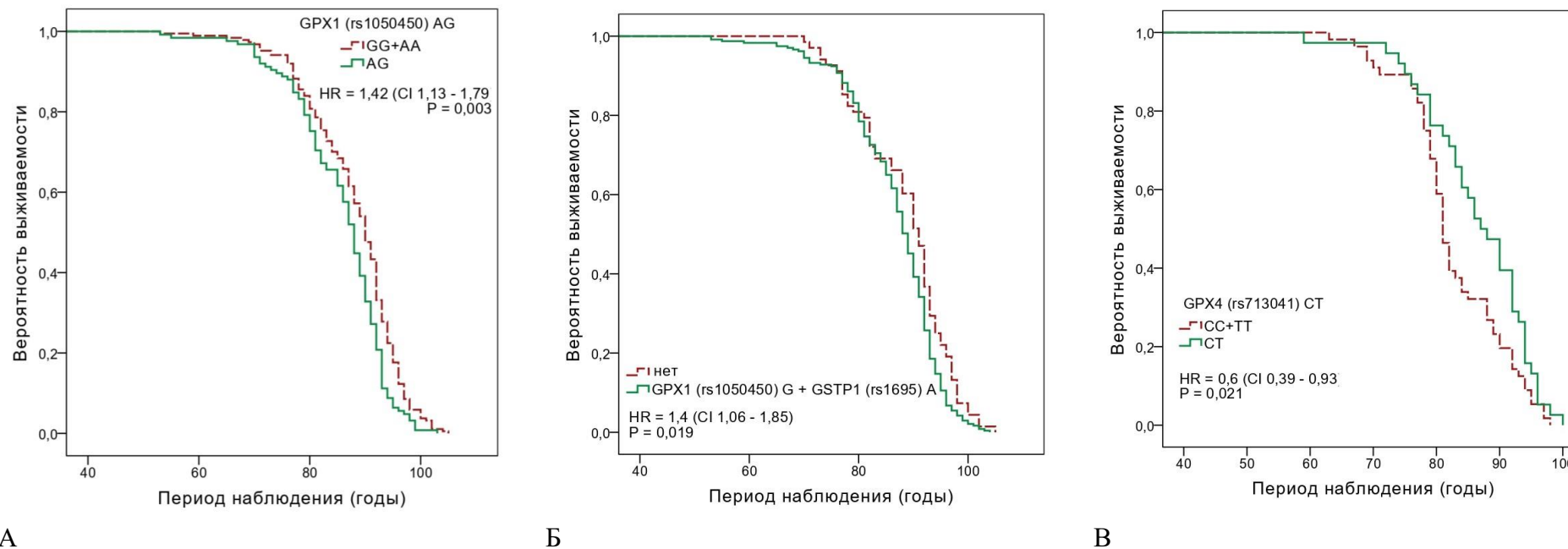


Рис. 2. Графики Каплана-Майера, демонстрирующие прогностическую значимость для выживаемости при цереброваскулярных заболеваниях генотипа *GPX1* (rs1050450) AG (А) и сочетания аллелей *GPX1* (rs1050450) G и *GSTP1* (rs1695) A (Б), а также для выживаемости при коморбидном статусе генотипа *GPX4* (rs713041) CT (В).

Fig. 2. Kaplan-Meier Plot showing the prognostic significance for cerebrovascular diseases-specific survival of the *GPX1* (rs1050450) AG genotype (A), and *GPX1* (rs1050450) G and *GSTP1* (rs1695) A alleles combination (B), and for multimorbidity-specific survival of the *GPX4* (rs713041) CT genotype (C).

Аллель *GPX4* (rs713041) Т оказался ассоциирован с долголетием и общей выживаемостью мужчин татарской этнической принадлежности (табл. 4, рис. 1А). Принимая во внимание роль данного полиморфизма в обмене и функционировании селенсодержащих ферментов, можно предположить, что исторически сложившиеся особенности рациона и экологических условий проживания могли сформировать этноспецифические адаптационные молекулярные механизмы [35].

Результаты исследований *GPx8* демонстрируют его участие в различных физиологических процессах, таких как антиоксидантная защита, стресс эндоплазматического ретикулума, апоптоз, регуляция гомеостаза кальция, внутриклеточный сигналинг, а также в опухолеобразовании [36]. В то же время отсутствуют работы по изучению полиморфных вариантов гена *GPX8*. Методом GWAS была установлена ассоциация rs381852 с раком яичников [16]. В нашем исследовании аллель *GPX8* (rs381852) А ассоциирован с долголетием женщин, русских по этнической принадлежности, как отдельно, так и в сочетаниях (табл. 4, 5).

Функциональный полиморфный вариант *GSR* (rs1002149) Т ассоциирован с высоким уровнем GSH, который в свою очередь коррелирует с благоприятным физиологическим фоном, способствующим долголетию и устойчивости к развитию заболеваний [9, 14]. Более того, низкая концентрация сывороточного GSH является предиктором когнитивных нарушений, болезни Альцгеймера, мультиморбидного статуса и старения в целом [10, 25]. С другой стороны, аллель (rs1002149) Т является аллелем риска для рака груди [9], хронической обструктивной болезни легких [26], коррелирует со снижением минеральной плотности костной ткани в постменопаузе [27] и более того, с выживаемостью среди супердолгожителей [14]. Таким образом, полученные для этнической группы татар

результаты, демонстрирующие снижение частоты встречаемости генотипа (rs1002149) ТТ среди долгожителей (табл. 4) и повышенный риск смертности (Рис. 1Б), согласуются с таковыми в других европейских популяциях. В то же время у башкир способствующее долголетию сочетание включает аллель (rs1002149) Т (табл. 5); каждый элемент сочетания таким образом ассоциирован с высокой активностью кодируемого им фермента, и тем самым вовлечен в поддержание высокого уровня восстановительного потенциала глутатионового компонента антиоксидантной системы.

Заключение. В данном исследовании мы оценили вклад полиморфных вариантов генов глутатион-зависимых ферментов антиоксидантной системы *GSR* (rs1002149), *GSTP1* (rs1695), *GPX1* (rs1050450), *GPX4* (rs713041) и *GPX8* (rs381852) в формирование фенотипа долгожителя среди основных этнических групп населения Республики Башкортостан. Для аллеля *GPX4* (rs713041) С, связанного с лучшей эффективностью работы *GPx4*, установлено наибольшее число ассоциаций с долголетием и выживаемостью в этнической группе башкир. В то же время в группе татар протективным в отношении выживаемости оказался аллель *GPX4* (rs713041) Т, ассоциированный с риском развития многофакторных патологий; этот результат требует дальнейшего изучения этноспецифических молекулярных и биохимических процессов. В группе женщин, русских по этнической принадлежности, аллель *GPX8* (rs381852) А ассоциирован с долголетием как индивидуально, так и в сочетании с другими генетическими маркерами. В этнической группе татар аллель *GSR* (rs1002149) Т, который является маркером риска многих возраст-зависимых заболеваний, в гомозиготном варианте повышает риск смертности от всех причин. Среди женщин, русских по этнической принадлежности, аллели *GPX1* (rs1050450) G и *GSTP1* (rs1695) А, связанные с нормальной и высокой активностью

кодируемых белковых продуктов, способствуют достижению долголетия, но в то же время демонстрируют эффект антагонистической плейотропии, поскольку ассоциированы с риском смертности именно в возрасте долголетия, и особенно при развитии цереброваскулярных патологий.

Таким образом, пол и этническая принадлежность способны модифицировать эффекты работы генов глутатион-зависимых ферментов клеточной антиоксидантной защиты. Кроме того, изученные полиморфные локусы выступают маркерами уязвимости или устойчивости к развивающимся с возрастом патологиям, и могут зависеть от гормонального и физиологического статуса, характерного для определенного возрастного этапа. При этом, поскольку эффекты отдельных генов реализуются в многоуровневых и разветвленных сигнальных молекулярных путях, их влияние на выживаемость может меняться в зависимости от генетического окружения.

В целом, исследованные полиморфные локусы ассоциированы с выживаемостью при различных физиологических и патологических состояниях, а также с долголетием, и являются частью сложной динамичной сети молекулярных внутриклеточных взаимодействий.

Информация о финансировании

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-00179 (<https://rscf.ru/project/24-25-00179/>).

Financial support

This study was supported by the Russian Science Foundation (Grant no. 24-25-00179, <https://rscf.ru/project/24-25-00179/>).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Castruita PA, Piña-Escudero SD, Rentería ME, et al. Genetic, Social, and Lifestyle Drivers of Healthy Aging and Longevity. *Current Genetic Medicine Reports*. 2022;10:25-34. <https://doi.org/10.1007/s40142-022-00205-w>
2. Karagianni C, Bazopoulou D. Redox regulation in lifespan determination. *Journal of Biological Chemistry*. 2024;300(3):105761. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2024.105761>
3. Diaz-Del Cerro E, Martinez de Toda I, Félix J, et al. Components of the Glutathione Cycle as Markers of Biological Age: An Approach to Clinical Application in Aging. *Antioxidants*. 2023;12(8):1529. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12081529>
4. Ferreira MJ, Rodrigues TA, Pedrosa AG, et al. Glutathione and peroxisome redox homeostasis. *Redox Biology*. 2023;67:102917. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102917>
5. Liu T, Sun L, Zhang Y, et al. Imbalanced GSH/ROS and sequential cell death. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2022;36(1):e22942. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbt.22942>
6. Pelton R. The Glutathione Theory of Aging. *Altern Ther Health Med*. 2024;30(10):54-58.
7. Giustarini D, Milzani A, Dalle-Donne I, et al. How to Increase Cellular Glutathione. *Antioxidants*. 2023;12(5):1094. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12051094>
8. Alope C, Onisuru OO, Achilonu I. Glutathione S-transferase: A versatile and dynamic enzyme. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2024;734:150774. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.150774>
9. Kopp TI, Vogel U, Dragsted LO, et al. Association between single nucleotide polymorphisms in the antioxidant genes CAT, GR and SOD1, erythrocyte enzyme activities, dietary and life style factors and breast cancer risk in a Danish, prospective cohort study. *Oncotarget*. 2017;8(38):62984-62997. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18062>
10. Lapenna D. Glutathione and glutathione-dependent enzymes: From biochemistry to gerontology and successful aging. *Ageing Research Reviews*. 2023;92:102066. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102066>
11. Forcina GC, Dixon SJ. GPX4 at the Crossroads of Lipid Homeostasis and Ferroptosis. *Proteomics*. 2019;19(18):e1800311. DOI: <https://doi.org/10.1002/pmic.201800311>

12. Pei J, Pan X, Wei G, et al. Research progress of glutathione peroxidase family (GPX) in redoxitation. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14:1147414. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1147414>
13. Kalinina E. Glutathione-dependent pathways in cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(15):8423. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25158423>
14. Soerensen M, Dato S, Tan Q, et al. Human longevity and variation in GH/IGF-1/insulin signaling, DNA damage signaling and repair and pro/antioxidant pathway genes: cross sectional and longitudinal studies. *Experimental Gerontology*. 2012;47(5):379-387. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2012.02.010>
15. Barbosa P, Abo El-Magd NF, Hesketh J, et al. The Role of rs713041 Glutathione Peroxidase 4 (GPX4) Single Nucleotide Polymorphism on Disease Susceptibility in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(24):15762. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232415762>
16. Permuth JB, Pirie A, Ann Chen Y, et al. Exome genotyping arrays to identify rare and low frequency variants associated with epithelial ovarian cancer risk. *Human Molecular Genetics*. 2016;25(16):3600-3612. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw196>
17. Yang Q, Huang W, Yin D, et al. EPHX1 and GSTP1 polymorphisms are associated with COPD risk: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Genetics*. 2023;14:1128985. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1128985>
18. Grussy K, Łaska M, Moczurad W, et al. The importance of polymorphisms in the genes encoding glutathione S-transferase isoenzymes in development of selected cancers and cardiovascular diseases. *Molecular Biology Reports*. 2023;50(11):9649-9661. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08894-4>
19. Ferreira RR, Carvalho RV, Coelho LL, et al. Current understanding of human polymorphism in selenoprotein genes: a review of its significance as a risk biomarker. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(3):1402. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25031402>
20. Gautrey H, Nicol F, Sneddon AA, et al. A T/C polymorphism in the GPX4 3'UTR affects the selenoprotein expression pattern and cell viability in transfected Caco-2 cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2011;1810(6):284-291. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.03.016>
21. Simeunovic D, Odanovic N, Pljesa-Ercegovac M, et al. Glutathione Transferase P1 Polymorphism Might Be a Risk Determinant in Heart Failure. *Disease Markers*. 2019;2019:6984845. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/6984845>
22. Song Y, Chen J, Liu K, et al. Glutathione S-Transferase Pi 1 (GSTP1) Gene 313 A/G (rs1695) polymorphism is associated with the risk of urinary bladder cancer: Evidence from a systematic review and meta-analysis based on 34 case-control studies. *Gene*. 2019;719:144077. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144077>
23. Wang M, Li Y, Lin L, et al. GSTM1 Null Genotype and GSTP1 Ile105Val Polymorphism Are Associated with Alzheimer's Disease: a Meta-Analysis. *Molecular Neurobiology*. 2016;53(2):1355-1364. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9092-7>
24. Méplan C, Crosley LK, Nicol F, et al. Functional effects of a common single-nucleotide polymorphism (GPX4c718t) in the glutathione peroxidase 4 gene: interaction with sex. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;87(4):1019-1027. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1019>
25. Pérez LM, Hooshmand B, Mangialasche F, et al. Glutathione Serum Levels and Rate of Multimorbidity Development in Older Adults. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2019;75(6):1089-1094. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glz101>
26. Korytina GF, Akhmadishina LZ, Aznabaeva YG, et al. Associations of the NRF2/KEAP1 pathway and antioxidant defense gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease. *Gene*. 2019;692:102-112. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.12.061>
27. Mlakar SJ, Osredkar J, Prezelj J, et al. Antioxidant enzymes GSR, SOD1, SOD2, and CAT gene variants and bone mineral density values in postmenopausal women: a genetic association analysis. *Menopause*. 2012;19(3):368-376. DOI: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31822d5b10>
28. González JR, Armengol L, Solé X, et al. SNPAssoc: an R package to perform whole genome association studies. *Bioinformatics*. 2007;23(5):644-645. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btm025>
29. Favorov AV, Andriewski TV, Sudomoina MA, et al. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics*. 2005;171(4):2113-2121. DOI: <https://doi.org/10.1534/genetics.105.048090>

30. Erdman V, Tuktarova I, Nasibullin T, et al. Polygenic markers of survival and longevity in the antioxidant genes PON1, PON2, MTHFR, MSRA, SOD1, NQO1, and CAT in a 20-year follow-up study in the population from the Volga-Ural region. *Gene*. 2024;919:148510. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2024.148510>

31. Scarfò M, Sciandra C, Ruberto S, et al. GSTT1, GSTP1 and XPC genes are associated with longevity in an Italian cohort. *Annals of Human Biology*. 2021;48(5):443-447. DOI: <https://doi.org/10.1080/03014460.2021.1985170>

32. Seiler A, Schneider M, Förster H, et al. Glutathione Peroxidase 4 Senses and Translates Oxidative Stress into 12/15-Lipoxygenase Dependent- and AIF-Mediated Cell Death. *Cell Metabolism*. 2008;8(3):237-248. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.07.005>

33. Zhang W, Liu Y, Liao Y, et al. GPX4, ferroptosis, and diseases. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2024;174:116512. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116512>

34. Yant LJ, Ran Q, Rao L, et al. The selenoprotein GPX4 is essential for mouse development and protects from radiation and oxidative damage insults. *Free Radical Biology and Medicine*. 2003;34(4):496-502. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(02\)01360-6](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(02)01360-6)

35. Титов А, Казнина Н, Карапетян Т, и др. Роль селена в жизнедеятельности растений, животных и человека. *Успехи современной биологии*. 2021;141(5):443-456. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0042132421050094>

36. Zou YW, Cheng Y, Liu ZL, et al. GPX8 as a potential prognostic marker in gastric and colorectal cancer. *Medicine*. 2025;104(3):e39815. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000039815>

References

1. Castruita PA, Piña-Escudero SD, Rentería ME, et al. Genetic, Social, and Lifestyle Drivers of Healthy Aging and Longevity. *Current Genetic Medicine Reports*. 2022;10:25-34. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40142-022-00205-w>

2. Karagianni C, Bazopoulou D. Redox regulation in lifespan determination. *Journal of Biological Chemistry*. 2024;300(3):105761. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2024.105761>

3. Diaz-Del Cerro E, Martinez de Toda I, Félix J, et al. Components of the Glutathione Cycle as Markers of Biological Age: An Approach to Clinical Application in Aging. *Antioxidants*. 2023;12(8):1529. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12081529>

4. Ferreira MJ, Rodrigues TA, Pedrosa AG, et al. Glutathione and peroxisome redox homeostasis. *Redox Biology*. 2023;67:102917. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102917>

5. Liu T, Sun L, Zhang Y, et al. Imbalanced GSH/ROS and sequential cell death. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2022;36(1):e22942. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbt.22942>

6. Pelton R. The Glutathione Theory of Aging. *Altern Ther Health Med*. 2024;30(10):54-58.

7. Giustarini D, Milzani A, Dalle-Donne I, et al. How to Increase Cellular Glutathione. *Antioxidants*. 2023;12(5):1094. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12051094>

8. Alope C, Onisuru OO, Achilonu I. Glutathione S-transferase: A versatile and dynamic enzyme. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2024;734:150774. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.150774>

9. Kopp TI, Vogel U, Dragsted LO, et al. Association between single nucleotide polymorphisms in the antioxidant genes CAT, GR and SOD1, erythrocyte enzyme activities, dietary and life style factors and breast cancer risk in a Danish, prospective cohort study. *Oncotarget*. 2017;8(38):62984-62997. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18062>

10. Lapenna D. Glutathione and glutathione-dependent enzymes: From biochemistry to gerontology and successful aging. *Ageing Research Reviews*. 2023;92:102066. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102066>

11. Forcina GC, Dixon SJ. GPX4 at the Crossroads of Lipid Homeostasis and Ferroptosis. *Proteomics*. 2019;19(18):e1800311. DOI: <https://doi.org/10.1002/pmic.201800311>

12. Pei J, Pan X, Wei G, et al. Research progress of glutathione peroxidase family (GPX) in redoxidation. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14:1147414. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1147414>

13. Kalinina E. Glutathione-dependent pathways in cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(15):8423. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25158423>

14. Soerensen M, Dato S, Tan Q, et al. Human longevity and variation in GH/IGF-1/insulin signaling, DNA damage signaling and repair and pro/antioxidant pathway genes: cross sectional and longitudinal studies. *Experimental Gerontology*. 2012;47(5):379-387. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2012.02.010>

15. Barbosa P, Abo El-Magd NF, Hesketh J, et al. The Role of rs713041 Glutathione Peroxidase 4 (GPX4) Single Nucleotide Polymorphism on Disease Susceptibility in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(24):15762. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232415762>
16. Permuth JB, Pirie A, Ann Chen Y, et al. Exome genotyping arrays to identify rare and low frequency variants associated with epithelial ovarian cancer risk. *Human Molecular Genetics*. 2016;25(16):3600-3612. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw196>
17. Yang Q, Huang W, Yin D, et al. EPHX1 and GSTP1 polymorphisms are associated with COPD risk: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Genetics*. 2023;14:1128985. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1128985>
18. Grussy K, Łaska M, Moczurad W, et al. The importance of polymorphisms in the genes encoding glutathione S-transferase isoenzymes in development of selected cancers and cardiovascular diseases. *Molecular Biology Reports*. 2023;50(11):9649-9661. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08894-4>
19. Ferreira RR, Carvalho RV, Coelho LL, et al. Current understanding of human polymorphism in selenoprotein genes: a review of its significance as a risk biomarker. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(3):1402. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25031402>
20. Gautrey H, Nicol F, Sneddon AA, et al. A T/C polymorphism in the GPX4 3'UTR affects the selenoprotein expression pattern and cell viability in transfected Caco-2 cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2011;1810(6):284-291. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.03.016>
21. Simeunovic D, Odanovic N, Pljesa-Ercegovac M, et al. Glutathione Transferase P1 Polymorphism Might Be a Risk Determinant in Heart Failure. *Disease Markers*. 2019;2019:6984845. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/6984845>
22. Song Y, Chen J, Liu K, et al. Glutathione S-Transferase Pi 1 (GSTP1) Gene 313 A/G (rs1695) polymorphism is associated with the risk of urinary bladder cancer: Evidence from a systematic review and meta-analysis based on 34 case-control studies. *Gene*. 2019;719:144077. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144077>
23. Wang M, Li Y, Lin L, et al. GSTM1 Null Genotype and GSTP1 Ile105Val Polymorphism Are Associated with Alzheimer's Disease: a Meta-Analysis. *Molecular Neurobiology*. 2016;53(2):1355-1364. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9092-7>
24. Méplan C, Crosley LK, Nicol F, et al. Functional effects of a common single-nucleotide polymorphism (GPX4c718t) in the glutathione peroxidase 4 gene: interaction with sex. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;87(4):1019-1027. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1019>
25. Pérez LM, Hooshmand B, Mangialasche F, et al. Glutathione Serum Levels and Rate of Multimorbidity Development in Older Adults. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2019;75(6):1089-1094. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glz101>
26. Korytina GF, Akhmadishina LZ, Aznabaeva YG, et al. Associations of the NRF2/KEAP1 pathway and antioxidant defense gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease. *Gene*. 2019;692:102-112. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.12.061>
27. Mlakar SJ, Osredkar J, Prezelj J, et al. Antioxidant enzymes GSR, SOD1, SOD2, and CAT gene variants and bone mineral density values in postmenopausal women: a genetic association analysis. *Menopause*. 2012;19(3):368-376. DOI: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31822d5b10>
28. González JR, Armengol L, Solé X, et al. SNPAssoc: an R package to perform whole genome association studies. *Bioinformatics*. 2007;23(5):644-645. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btm025>
29. Favorov AV, Andreevski TV, Sudomoina MA, et al. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics*. 2005;171(4):2113-2121. DOI: <https://doi.org/10.1534/genetics.105.048090>
30. Erdman V, Tuktarova I, Nasibullin T, et al. Polygenic markers of survival and longevity in the antioxidant genes PON1, PON2, MTHFR, MSRA, SOD1, NQO1, and CAT in a 20-year follow-up study in the population from the Volga-Ural region. *Gene*. 2024;919:148510. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2024.148510>
31. Scarfò M, Sciandra C, Ruberto S, et al. GSTT1, GSTP1 and XPC genes are associated with longevity in an Italian cohort. *Annals of Human Biology*. 2021;48(5):443-447. DOI: <https://doi.org/10.1080/03014460.2021.1985170>
32. Seiler A, Schneider M, Förster H, et al. Glutathione Peroxidase 4 Senses and Translates Oxidative Stress into 12/15-Lipoxygenase Dependent- and AIF-Mediated Cell Death. *Cell Metabolism*. 2008;8(3):237-248. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.07.005>

33. Zhang W, Liu Y, Liao Y, et al. GPX4, ferroptosis, and diseases. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2024;174:116512. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116512>

34. Yant LJ, Ran Q, Rao L, et al. The selenoprotein GPX4 is essential for mouse development and protects from radiation and oxidative damage insults. *Free Radical Biology and Medicine*. 2003;34(4):496-502. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(02\)01360-6](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(02)01360-6)

35. Titova AF, Kaznina NM, Karapetyan TA, et al. The Role of Selenium in the Life of Plants, Animals and Human. *Advances in Modern Biology*. 2021;141(5):443-456. Russian. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0042132421050094>

36. Zou YW, Cheng Y, Liu ZL, et al. GPX8 as a potential prognostic marker in gastric and colorectal cancer. *Medicine*. 2025;104(3):e39815. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000039815>

Статья поступила в редакцию 15 апреля 2025 г.
Поступила после доработки 27 мая 2025 г.
Принята к печати 2 июня 2025 г.

Received 15 April 2025

Revised 27 May 2025

Accepted 2 June 2025

Информация об авторах

Вера Викторовна Эрдман, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения ФГБНУ Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук; доцент кафедры биологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: danivera@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1219-3458>.

Ильсияр Авхатовна Туктарова, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения ФГБНУ Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: iltuk@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-648X>.

Анна Александровна Петинцева, младший научный сотрудник Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения ФГБНУ Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, г. Уфа, Российская

Федерация, E-mail: anna_petinseva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3526-9691>.

Янина Римовна Тимашева, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения ФГБНУ Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук; доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: ianina_t@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9918-6962>.

Тимур Русланович Насибуллин, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения ФГБНУ Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: nasibullintr@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8823-8678>.

Information about the authors

Vera V. Erdman, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center of RAS; Associate Professor at the Department of Biology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: danivera@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1219-3458>.

Isiar A. Tuktarova, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center of RAS, Ufa, Russia, E-mail: iltuk@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-648X>.

Anna A. Petintseva, Junior Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center of RAS, Ufa, Russia, E-mail: anna_petinseva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3526-9691>.

Yanina R. Timasheva, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center of RAS; Associate Professor at the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: ianina_t@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9918-6962>.

Timur R. Nasibullin, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center of RAS, Ufa, Russia, E-mail: nasibullintr@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8823-8678>.