

Однонуклеотидный полиморфизм rs1128446 TXNRD1 – новый генетический маркер развития мозгового инсульта

Бушueva О.Ю., Полоников А.В., Иванов В.П.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
305041, г. Курск, ул. К. Маркса,3

Мозговой инсульт (МИ) занимает третье место в структуре смертности во всем мире и является ведущим фактором снижения когнитивных функций и деменции. Окислительный стресс является ведущим механизмом повреждения головного мозга при ишемии и последующей реперфузии. Тиоредоксиновая система является наиболее важным антиоксидантным барьером клетки, способным регулировать ее окислительно-восстановительный статус. Целью исследования было изучение ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs1128446 гена эндогенного регулятора тиоредоксина *TXNRD1* с риском развития МИ. Материалом для исследования послужила выборка неродственных жителей Центральной России общей численностью 825 человек. В исследование были включены 375 пациентов с МИ (216 мужчин, 159 женщин; средний возраст $59,44 \pm 0,51$ лет). Контрольную группу составили 450 относительно здоровых индивидуумов (249 мужчин, 201 женщина, средний возраст $61,69 \pm 0,38$ лет) без кардио- и цереброваскулярных заболеваний в анамнезе и имеющих нормальный уровень артериального давления. Генотипирование SNP проводили методом ПЦР в режиме реального времени путем дискриминации аллелей с помощью TaqMan-зондов. Для анализа ассоциаций генотипов с развитием заболевания пользовались лог-аддитивной регрессионной моделью. Все расчеты выполнены относительно минорного аллеля; введены поправки на пол и возраст. SNP rs1128446 *TXNRD1* был связан с повышенным риском развития МИ ($OR=1,89$; 95% $CI=1,48-2,43$; $p<0,0001$). Проведенный биоинформатический анализ выявил высокий регуляторный потенциал данного SNP в тканях сердечно-сосудистой системы. Таким образом, впервые установлена ассоциация rs1128446 *TXNRD1* с развитием МИ.

Ключевые слова: мозговой инсульт, окислительный стресс, тиоредоксин, rs1128446, *TXNRD1*.

Для цитирования: Бушueva О.Ю., Полоников А.В., Иванов В.П. Однонуклеотидный полиморфизм rs1128446 *TXNRD1* – новый генетический маркер развития мозгового инсульта. *Медицинская генетика* 2021; 20(1): 37-43.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.01.37-43

Автор для корреспонденции: Бушueva Ольга Юрьевна; e-mail: olga.bushueva@inbox.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Курского государственного медицинского университета

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Поступила: 20.11.2020.

Single nucleotide polymorphism rs1128446 TXNRD1 is a novel genetic marker of cerebral stroke

Bushueva O.Yu., Polonikov A.V., Ivanov V.P.

Kursk State Medical University
K. Marx str., 3, Kursk, 305041 Russia

Cerebral stroke (CS) is the leading factor in cognitive decline and dementia and ranks third in the structure of mortality worldwide. Oxidative stress is the basic mechanism of brain damage after cerebral ischemia-reperfusion. The thioredoxin system is the most important antioxidant barrier of the cell, capable of regulating its redox status. The aim of this study was to investigate the association of the common single nucleotide polymorphism rs1128446 in gene encoding the endogenous thioredoxin regulator *TXNRD1* with the risk of CS. A total of 825 unrelated individuals from Central Russia were included for this study: 375 patients with CS (216 males, 159 females; 59.44 ± 0.51 years old) and 450 healthy controls (249 males, 201 females, 61.69 ± 0.38 years old). Genotyping was performed using TaqMan-based PCR. To analyze the associations of genotypes with the risk of diseases, a log-additive regression model was used. All calculations were performed relative to the minor allele; corrections for gender and age have been introduced. SNP rs1128446 *TXNRD1* was associated with an increased risk of CS ($OR=1.89$; 95% $CI=1.48-2.43$; $P<0.0001$). Bioinformatic analysis revealed a high regulatory potential of this SNP in tissues of the cardiovascular system. Thus, for the first time, the association of rs1128446 *TXNRD1* with the development of CS was revealed.

Keywords: cerebral stroke, oxidative stress, thioredoxin, rs1128446, *TXNRD1*.

For citation: Bushueva O.Yu., Polonikov A.V., Ivanov V.P. Single nucleotide polymorphism rs1128446 *TXNRD1* is a novel genetic marker of cerebral stroke. *Medicinskaja genetika [Medical genetics]* 2021; 20(1): 37-43. (In Rus.).

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.01.37-43

Corresponding author: Olga Yu. Bushueva; **e-mail:** olga.bushueva@inbox.ru

Funding. The study was carried out with the financial support of Kursk State Medical University.

Conflict of interest. Authors declare no conflicts of interest.

Accepted: 20.11.2020.

По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется более 15 миллионов случаев инсульта. Мозговой инсульт (МИ) занимает третье место в структуре смертности во всем мире и является ведущим фактором снижения когнитивных функций и развития деменции [1].

Данные исследований, накопленные за последние десятилетия, убедительно доказывают, что окислительный стресс, связанный с избытком активных форм кислорода (АФК), является основным механизмом повреждения головного мозга при инсульте и последующей реперфузии [2]. Окислительный стресс играет важнейшую роль в патогенезе МИ из-за высокой чувствительности мозга к АФК-индуцированным повреждениям. Мозг является чувствительной мишенью по многим причинам, в том числе ввиду высокой концентрации подверженных перекисному окислению липидов, высокого уровня потребления кислорода (20% от всего организма), железа, которое может действовать как прооксидант при патологических состояниях, реакций с участием дофамина и окисления глутамата в головном мозге [3, 4]. Независимо от механизмов, ответственных за развитие МИ, ишемия вызывает каскад событий, которые через разные патогенетические пути так или иначе приводят к гиперпродукции АФК. Избыточное производство АФК или недостаточная скорость их элиминации регулируют практически все клеточные ответы на повреждение, включая адгезию моноцитов, агрегацию тромбоцитов, индукцию провоспалительных цитокинов, апоптоз гладкомышечных клеток сосудов, их пролиферацию и миграцию, деградацию межклеточного матрикса, нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации [5]. Перечисленные эффекты являются следствием высокой концентрации АФК, превышающей физиологические значения, и невозможности антиоксидантной системы «уравновесить» их разрушительные эффекты. Более того, окислительный стресс связан со всеми известными сердечно-сосудистыми факторами риска и является связующим звеном между ними и цереброваскулярными заболеваниями.

Тиоредоксиновая система (включающая тиоредоксин (TRX), тиоредоксинредуктазу (TXNRD) и NADPH) является наиболее важным антиоксидантным барьером клетки, способным регулировать ее окислительно-восстановительный статус. TRX играет важную роль в антиоксидантной защите как непосредственно, действуя

как окислительно-восстановительный регулятор внутри- и внеклеточных сигнальных путей и факторов транскрипции, так и косвенно, посредством белок-белковых взаимодействий с ключевыми сигнальными молекулами. TRX защищает клетку от перекисного окисления липидов и белков, контролируя сворачивание белка за счет катализа реакций обмена серы между белковыми комплексами [6]. Эндогенный регулятор TRX, TXNRD1, является ключевым антиоксидантным ферментом селенопротеина, способным восстанавливать TRX (его основной субстрат), тем самым защищая клетки от окислительного повреждения [7]. Ген *TXNRD1* экспрессируется в большинстве тканей, в т.ч. в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудистой стенки [8]. Несмотря на его потенциально важную роль в развитии МИ, исследований ассоциаций отдельных генетических вариантов *TXNRD1* с риском развития МИ до настоящего времени не проводилось.

Целью данной работы стал анализ ассоциации rs1128446 *TXNRD1* с риском развития МИ.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужила выборка неродственных жителей Курской области, общей численностью 825 человек; все участники подписали добровольное информированное согласие на исследование. Больные МИ (216 мужчин, 159 женщин; средний возраст $59,44 \pm 0,51$ лет) находились на стационарном лечении в Региональном сосудистом центре Курской областной клинической больницы и неврологическом отделении Курской Городской клинической больницы скорой медицинской помощи. Сбор материала осуществлялся в 2 этапа: 2003–2005 гг.; 2007–2015 гг. [9]. Диагноз инсульта устанавливался квалифицированными врачами-неврологами в острейшем и остром периодах заболевания на основании данных клинико-неврологического статуса, компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга. Из исследования исключали пациентов с печеночной и почечной недостаточностью, эндокринными, аутоиммунными, онкологическими и другими заболеваниями, которые могли быть причиной острого нарушения мозгового кровообращения. Больные с ишемической болезнью сердца, геморрагическим инсультом по типу вторичного внутримозгового кровоизлияния, с гемодинамическим, гемореологическим и инсультом по типу диссекции, а также паци-

енты с перенесенной черепно-мозговой травмой также исключались из исследования. Все пациенты с МИ имели артериальную гипертонию (АГ) в анамнезе и получали гипотензивную терапию.

Контрольную группу составили 450 относительно здоровых индивидуумов (249 мужчин, 201 женщина, средний возраст $61,69 \pm 0,38$ лет) без кардио- и cerebrovasкулярных заболеваний в анамнезе и имеющих нормальный уровень артериального давления. Контрольная выборка была сформирована из относительно здоровых добровольцев, а также во время профилактических осмотров на промышленных предприятиях, в лечебно-профилактических учреждениях г. Курска и Курской области. Формирование выборок больных и здоровых осуществлялось сплошным методом. Исследование было одобрено Региональным этическим комитетом Курского государственного медицинского университета. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. У всех обследуемых проводился забор венозной крови.

Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Для исследования был отобран rs1128446 *TXNRD1*. Основным критерием выбора данного SNP был его высокий регуляторный потенциал и частота минорного аллеля $>5\%$ [10]. Генотипирование проводили методом ПЦР в режиме реального времени путем дискриминации аллелей с помощью TaqMan зондов на амплификаторе CFX96, Bio-Rad (США). Повторное генотипирование 10% исследованных образцов, отобранных по случайному принципу и при отсутствии информации о статусе болезни, показало 100%-ную воспроизводимость оригинальных результатов.

Для оценки ассоциаций генотипов использовали показатели отношения шансов (OR) и 95%-ный доверительный интервал (CI), рассчитанные для лог-аддитивной регрессионной модели. Все расчеты были выполнены с поправками на пол и возраст в программе SNPStats, доступной онлайн (<https://www.snpsstats.net/start.htm>). Для изучения регуляторного потенци-

ала исследуемых SNP использовали онлайн-ресурс atSNP, оценивающий способность транскрипционных факторов (ТФ) связываться с участками ДНК в области SNP в зависимости от носительства референсного/альтернативного аллеля (<http://atsnp.biostat.wisc.edu>). ТФ включали в анализ только при условии высокой и очень высокой степени влияния SNP на взаимодействие ТФ с ДНК, рассчитанной на основе позиционной весовой матрицы. Инструмент Gene Ontology (<http://geneontology.org>) использовали для поиска генных онтологий, связанных с биологическими функциями ТФ, ассоциированных с референсным/альтернативным аллелем. Для анализа связи с QTL (Quantitative Trait Loci, локусами количественных признаков) пользовались биоинформационными ресурсами QTLbase (<http://mulinlab.org/qtlbase>). Для анализа связи SNP с регуляторными белками пользовались ресурсом HaploReg (v4.1), доступным онлайн (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>).

Результаты и их обсуждение

Распределение частот генотипов в контрольной группе соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Сравнительный анализ частот генотипов выявил ассоциацию rs1128446 *TXNRD1* с повышенным риском развития МИ (OR=1,89; 95% CI=1,48-2,43; $p < 0,0001$) (табл. 1).

TXNRD представляет собой важный антиоксидантный фермент, который восстанавливает окисленный TRX. Восстановленный TRX, в свою очередь, играет важнейшую роль в антиоксидантном барьере клетки, непосредственно поглощая АФК, в т.ч. синглетный кислород, гидроперекиси [11], а также восстанавливая белки, содержащие дисульфидные связи, путем переноса электронов от реакционноспособных тиоловых фрагментов [12].

Ген *TXNRD1* экспрессируется в тканях головного мозга и цельной крови, в большей степени – в арте-

Таблица 1

Анализ ассоциаций rs1128446 *TXNRD1* с развитием МИ

Минорный аллель	Генотипы	N (%) ¹		OR (95% CI) ²	p ³
		Здоровые (n=450)	Больные МИ (n=375)		
G	C/C	310 (68,9%)	187 (49,9%)	1,89 (1,48-2,43)	<0,0001
	C/G	126 (28%)	168 (44,8%)		
	G/G	14 (3,1%)	20 (5,3%)		

Примечание: все расчеты выполнены относительно минорного аллеля G; 1 – абсолютное количество и % лиц с анализируемым генотипом; 2 – отношение шансов и 95%-доверительный интервал (рассчитаны для лог-аддитивной регрессионной модели) с коррекцией на пол и возраст; 3 – p – значение для лог-аддитивной регрессионной модели с коррекцией на пол и возраст.

риях разной локализации, (<https://gtexportal.org/home/gene/TXNRD1>), в частности, в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудистой стенки [8]. Исследований ассоциаций отдельных генетических вариантов *TXNRD1* с развитием МИ ранее не проводилось.

Мы можем предложить два механизма ассоциаций rs1128446 *TXNRD1* с развитием МИ. Первый механизм связан с функциональными эффектами *TXNRD1* по восстановлению окисленной формы TRX. Уже существуют доказательства нейропротекторной роли TRX при ишемическом повреждении головного мозга [13]. Исследования показали, что TRX оказывает ан-

тиоксидантное, антиапоптотическое и противовоспалительное действие при ишемии [14]. Возможные механизмы этих эффектов, защищающих от окислительных повреждений, включают активацию ТФ, которые регулируют антиоксидантные гены, и модуляцию киназ, таких как ASK-1, которые координируют пролиферацию и гипертрофию клеток и апоптоз.

Второй механизм может быть связан с вовлеченностью *TXNRD1* в метаболизм наиболее распространенного неферментативного антиоксиданта клетки — трипептида глутатиона (GSH); последний играет важнейшую защитную роль относительно развития МИ [15].

Таблица 2

Cis-QTL/cis-hQTL, ассоциированные с rs1128446 *TXNRD1*

№	Признак	Размер эффекта (beta)	p-уровень значимости	Ткань
Cis-eQTL, ассоциированные с аллелем G rs1128446 <i>TXNRD1</i>				
1.	<i>TXNRD1</i>	NA	$8,51 \times 10^{-13}$	Кровь
Cis-mQTL, ассоциированные с повышением метилирования CpG-сайтов у носителей аллеля G rs1128446 <i>TXNRD1</i>				
1.	cg01857475 (chr12:104697193)	0,056	0,00324	Кровь
2.	cg04909529 (chr12:104218302)	0,018	0,0481	Кровь
3.	cg02260482 (chr12:104359603)	0,019	0,0497	Кровь
4.	cg02575406 (chr12:104928986)	0,023	0,0432	Кровь
5.	cg24397622 (chr12:104359611)	0,024	0,0456	Кровь
6.	cg05192898 (chr12:104679483)	0,025	0,0237	Кровь
7.	cg25684105 (chr12:104613662)	0,032	0,0448	Кровь
8.	cg03331715 (chr12:104689087)	0,049	$3,4 \times 10^{-7}$	Кровь
9.	cg18633684 (chr12:104697387)	0,051	0,022	Кровь
10.	cg01848457 (chr12:104697983)	0,058	0,00373	Кровь
11.	cg03817911 (chr12:104697389)	0,087	0,00372	Кровь
12.	cg05057777 (chr12:104697631)	0,09	0,00297	Кровь
13.	cg09477407 (chr12:104697545)	0,094	0,00563	Кровь
14.	cg21234561 (chr12:104697526)	0,105	0,00206	Кровь
15.	cg27205904 (chr12:104697514)	0,106	0,00567	Кровь
16.	cg26614816 (chr12:104697532)	0,127	0,00092	Кровь
17.	cg25273343 (chr12:104657179)	0,15	$3,64 \times 10^{-17}$	Кровь
18.	cg25273343 (chr12:104657179)	0,64	$2,84 \times 10^{-19}$	Головной мозг
Ассоциация cis-hQTL с модификациями гистонов у носителей аллеля G rs1128446 <i>TXNRD1</i>				
1.	H3K4me1 (chr12:104606770-104615787)	-0,0913	0,0275	Кровь (моноциты CD14+)
2.	H3K4me1 (chr12:104654978-104659136)	-0,236	$1,7 \times 10^{-6}$	Кровь (моноциты CD14+)
3.	H3K4me1 (chr12:104762454-104781637)	-0,0615	0,0672	Кровь (Нейтрофилы CD16+)
4.	H3K4me1 (chr12:104441516-104447107)	-0,0503	0,085	Кровь (Т-клетки CD4+)

Примечание: данные представлены ресурсом QTLbase (<http://mulinlab.org/qtlbase>).

eQTL — локусы количественных признаков экспрессии;

mQTL — локусы количественных признаков метилирования;

hQTL — локусы количественных признаков модификаций гистонов.

GSH синтезируется из цистеина, глутамата и глицина. Основным источником цистеина, используемого для синтеза GSH, является внеклеточный цистин (то есть окисленный цистеин), импортируемый цистин/глутаматным антипортером и восстанавливаемый до цистеина в клетке с участием TXNRD1 [16]. Следовательно, окислительный стресс, опосредованный недостатком восстановленного GSH и в высокой степени ассоциированный с развитием цереброваскулярной патологии, может быть связан с нарушением биосинтеза GSH по причине TXNRD1-связанного снижения восстановления цистина до цистеина.

Для интерпретации функциональных эффектов rs1128446 *TXNRD1* был проведен биоинформатический анализ. Согласно данным ресурса QTLbase, аллель G rs1128446, связанный с повышенным риском МИ, ассоциирован с cis-eQTL, в высокой степени влияющим на экспрессию *TXNRD1* в крови (табл. 2). Также аллель G ассоциирован с 18 cis-mQTL, связанными

с повышением уровня метилирования CpG-сайтов *TXNRD1*. Т.к. повышение уровня метилирования может приводить к снижению экспрессии гена, влияние аллеля G на риск МИ также может быть опосредовано cis-mQTL. При этом для аллеля G также были обнаружены 4 cis-hQTL, ассоциированные со снижением монометилирования лизина 4 гистона H3 в моноцитах CD14+, нейтрофилах CD16+ и Т-клетках CD4+ периферической крови и, следовательно, с потенциальным снижением экспрессии *TXNRD1* (табл. 2).

Согласно данным базы HaploReg (v4.1), rs1128446 *TXNRD1* располагается в сайтах связывания большого количества регуляторных белков, в т.ч. POL2, POL24H8, RFX5, SIN3AK20, TBP, YY1, NFKB, TAF1, TAF7, POL2B, AP2GAMMA, CEBPB, E2F1, GTF2F1, HAE2F1, INI1, POL2S2, HEY1, P300, SP1, CMYC, GTF2B, IRF1, MAX, NFYA, STAT3, ZNF263.

Анализ ТФ в atSNP (табл. 3) выявил, что ТФ, связывающиеся с референсным аллелем С, протективным

Таблица 3

Анализ влияния rs1128446 *TXNRD1* на связывание ДНК с ТФ

Ref/SNP аллель ¹	ТФ ²	GAIN/LOSS ³	Motif ⁴	p-Value SNP impact ⁵	p-Value Ref ⁶	p-Value SNP ⁷
C/G	MYF	GAIN	MYF_1	0,002	0,148	0,02
C/G	EGR1	GAIN	EGR1_1	0,003	0,198	0,022
C/G	EN1	GAIN	EN1_2	<0,0001	0,294	5,3×10 ⁻⁷
C/G	TFAP4	GAIN	TFAP4_1	0,005	0,243	0,03
C/G	CACBP	GAIN	CACBP_1	0,002	0,27	0,032
C/G	SP1	GAIN	SP1_disc3	0,004	0,594	0,044
C/G	ZNF263	GAIN	MA0528,1	0,002	0,35	0,023
C/G	CACD	GAIN	CACD_2	0,002	0,247	0,014
C/G	ZNF740	GAIN	ZNF740_4	0,004	0,156	0,014
C/G	CTCF	GAIN	CTCF_2	0,0003	0,56	0,005
C/G	NFKB1	GAIN	NFKB1_2	0,009	0,188	0,034
C/G	PAX6	GAIN	PAX6_2	0,01	0,345	0,025
C/G	SIN3A	GAIN	SIN3A_disc6	<0,0001	0,053	6,8×10 ⁻⁷
C/G	ZBTB7A	LOSS	ZBTB7A_2	1,00×10 ⁻⁸	8,00×10 ⁻⁸	0,116
C ⁸	регуляция процесса биосинтеза стероидов (p ^{FDR} =0,005) регуляция процесса метаболизма липидов (p ^{FDR} =0,014) регуляция процесса биосинтеза липидов (p ^{FDR} =0,033) клеточный ответ на кислородсодержащие соединения (p ^{FDR} =0,034)					
G ⁹	-					

Примечание: 1 – референсный (Ref) / альтернативный (SNP) аллель; 2 – ТФ – транскрипционный фактор; 3 – связывание ТФ с референсным (GAIN) / альтернативным (LOSS) аллелем; 4 – сайты связывания, имеющие высокое сходство с ТФ; 5 – значение p, статистически подтверждающее потенциальное усиление или потерю функции геномной области с SNP с точки зрения связывания ТФ; 6 – p-значение для оценки связывания ТФ с Ref аллелем; 7 – p-значение для оценки связывания ТФ с SNP аллелем; 8 – биологические процессы, в которые совместно вовлечены ТФ, связывающиеся с референсным аллелем (данные ресурса *Gene Ontology*; <http://geneontology.org/>); 9 – биологические процессы, в которые совместно вовлечены ТФ, связывающиеся с альтернативным аллелем (данные ресурса *Gene Ontology*; <http://geneontology.org/>)

относительно развития МИ, вовлечены в совместную регуляцию биосинтеза и метаболизма стероидов, регуляцию метаболизма и биосинтеза липидов, клеточный ответ на кислородсодержащее соединение. При этом для ТФ, связывающихся с аллелем G, не обнаружено совместных биологических процессов.

Таким образом, rs1128446 *TXNRD1* обладает высоким регуляторным потенциалом, в т.ч. посредством эпигенетических механизмов в тканях/клетках, вовлеченных в развитие сердечно-сосудистой патологии, а обнаруженная нами связь rs1128446 *TXNRD1* с развитием МИ может объясняться в первую очередь вовлеченностью данного SNP в липидный метаболизм.

В проведенном исследовании впервые установлена ассоциация rs1128446 *TXNRD1* с риском развития МИ, что, с одной стороны, представляет дополнительные доказательства роли окислительного стресса в предрасположенности к МИ, с другой стороны, свидетельствует о важнейшей патогенетической роли системы TRX в сердечно-сосудистой патологии. С практической точки зрения полученные результаты могут быть использованы для разработки новых подходов к профилактике и лечению МИ, основанных на «борьбе» с окислительным стрессом.

Литература

- Mendis S., Davis S., Norrving B. Organizational update: the world health organization global status report on noncommunicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease. *Stroke*. 2015;46(5):e121-2. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008097. Epub 2015 Apr 14.
- Yang J., Qi J., Xiu B., Yang B., Niu C., Yang H. Reactive Oxygen Species Play a Biphasic Role in Brain Ischemia. *J Invest Surg*. 2019;32(2):97-102. doi: 10.1080/08941939.2017.1376131. Epub 2018 Feb 8.
- Saeed S.A., Shad K.F., Saleem T., Javed F., Khan M.U. Some new prospects in the understanding of the molecular basis of the pathogenesis of stroke. *Exp Brain Res*. 2007;182(1):1-10. doi: 10.1007/s00221-007-1050-9. Epub 2007 Jul 31.
- Sun M.S., Jin H., Sun X., Huang S., Zhang F.L., Guo Z.N., Yang Y. Free Radical Damage in Ischemia-Reperfusion Injury: An Obstacle in Acute Ischemic Stroke after Revascularization Therapy. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Jan 31;2018:3804979. doi: 10.1155/2018/3804979.
- Hajjar D.P., Gotto A.M. Jr. Biological relevance of inflammation and oxidative stress in the pathogenesis of arterial diseases. *Am J Pathol*. 2013;182(5):1474-81. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.01.010.
- Pannala V.R., Dash R.K. Mechanistic characterization of the thioredoxin system in the removal of hydrogen peroxide. *Free Radic Biol Med*. 2015;78:42-55. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.508. Epub 2014 Oct 29.
- Turanov A.A., Kehr S., Marino S.M., Yoo M.H., Carlson B.A., Hatfield D.L., Gladyshev V.N. Mammalian thioredoxin reductase 1: roles in redox homeostasis and characterization of cellular targets. *Biochem J*. 2010;430(2):285-93. doi: 10.1042/BJ20091378.
- Ebrahimi T., Touyz R.M. Thioredoxin in vascular biology: role in hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(6):1127-36. doi: 10.1089/ars.2007.1985.
- Стецкая Т.А., Полоников А.В., Солдатов В.О. и др. Полиморфизм +1675G>A гена AGTR2 ассоциирован с развитием ишемического инсульта. *Медицинская генетика*. 2017; 16(3): 33-36. Режим доступа: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/248/196> (дата обращения: 09.11.2020).
- Пономаренко И.В. Отбор полиморфных локусов для анализа ассоциаций при генетико-эпидемиологических исследованиях. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2018; 4(2): 40-54. doi:10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5.
- Das K.C., Das C.K. Thioredoxin, a singlet oxygen quencher and hydroxyl radical scavenger: redox independent functions. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;277(2):443-7. doi: 10.1006/bbrc.2000.3689.
- Matsuzawa A. Thioredoxin and redox signaling: Roles of the thioredoxin system in control of cell fate. *Arch Biochem Biophys*. 2017;617:101-105. doi: 10.1016/j.abb.2016.09.011.
- Qi A.Q., Li Y., Liu Q., Si J.Z., Tang X.M., Zhang Z.Q., Qi Q.D., Chen W.B. Thioredoxin is a novel diagnostic and prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Free Radic Biol Med*. 2015;80:129-35. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.12.021.
- Ling L., Alattar A., Tan Z., Shah F.A., Ali T., Alshaman R., Koh P.O., Li S. A Potent Antioxidant Endogenous Neurohormone Melatonin, Rescued MCAO by Attenuating Oxidative Stress-Associated Neuroinflammation. *Front Pharmacol*. 2020;11:1220. doi: 10.3389/fphar.2020.01220.
- Liu Y., Min J.W., Feng S., Subedi K., Qiao F., Mammenga E., Callegari E., Wang H. Therapeutic Role of a Cysteine Precursor, OTC, in Ischemic Stroke Is Mediated by Improved Proteostasis in Mice. *Transl Stroke Res*. 2020;11(1):147-160. doi: 10.1007/s12975-019-00707-w.
- Mandal P.K., Seiler A., Perisic T., Kölle P., Banjac Canak A., Förster H., Weiss N., Kremmer E., Lieberman M.W., Bannai S., Kuhlencordt P., Sato H., Bornkamm G.W., Conrad M. System x(c)- and thioredoxin reductase 1 cooperatively rescue glutathione deficiency. *J Biol Chem*. 2010;285(29):22244-53. doi: 10.1074/jbc.M110.121327.

References

- Mendis S., Davis S., Norrving B. Organizational update: the world health organization global status report on noncommunicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease. *Stroke*. 2015;46(5):e121-2. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008097. Epub 2015 Apr 14.
- Yang J., Qi J., Xiu B., Yang B., Niu C., Yang H. Reactive Oxygen Species Play a Biphasic Role in Brain Ischemia. *J Invest Surg*. 2019;32(2):97-102. doi: 10.1080/08941939.2017.1376131. Epub 2018 Feb 8.
- Saeed S.A., Shad K.F., Saleem T., Javed F., Khan M.U. Some new prospects in the understanding of the molecular basis of the pathogenesis of stroke. *Exp Brain Res*. 2007;182(1):1-10. doi: 10.1007/s00221-007-1050-9. Epub 2007 Jul 31.
- Sun M.S., Jin H., Sun X., Huang S., Zhang F.L., Guo Z.N., Yang Y. Free Radical Damage in Ischemia-Reperfusion Injury: An Obstacle in Acute Ischemic Stroke after Revascularization Therapy. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Jan 31;2018:3804979. doi: 10.1155/2018/3804979.
- Hajjar D.P., Gotto A.M. Jr. Biological relevance of inflammation and oxidative stress in the pathogenesis of arterial diseases. *Am J Pathol*. 2013;182(5):1474-81. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.01.010.
- Pannala V.R., Dash R.K. Mechanistic characterization of the thioredoxin system in the removal of hydrogen peroxide. *Free Radic Biol Med*. 2015;78:42-55. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.508. Epub 2014 Oct 29.

- Med.* 2015;78:42-55. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.508. Epub 2014 Oct 29.
7. Turanov A.A., Kehr S., Marino S.M., Yoo M.H., Carlson B.A., Hatfield D.L., Gladyshev V.N. Mammalian thioredoxin reductase 1: roles in redox homeostasis and characterization of cellular targets. *Biochem J.* 2010;430(2):285-93. doi: 10.1042/BJ20091378.
 8. Ebrahimi T., Touyz R.M. Thioredoxin in vascular biology: role in hypertension. *Antioxid Redox Signal.* 2008;10(6):1127-36. doi: 10.1089/ars.2007.1985.
 9. Stetskaya T.A., Polonikov A.V., Soldatov V.O. et al. Polimorfizm +1675G>A gena AGTR2 assotsiirovann s razvitiyem ishemicheskogo insulta [Polymorphism +1675G>A in gene encoding AGTR2 is associated with the development of ischemic stroke]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]*. 2017; 16(3): 33-36. Available at: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/248/196> Accessed: 09.11.2020. (In Russ.)
 10. Ponomarenko I.V. Otbor polimorfnykh lokusov dlya analiza assotsiatsiy pri genetiko-epidemiologicheskikh issledovaniyakh [Selection of polymorphic loci for association analysis in genetic-epidemiological studies]. *Nauchnyy rezul'tat. Meditsina i farmatsiya [Research Result. Medicine and Pharmacy]*. 2018; 4(2): 40-54. doi: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5. (In Russ.).
 11. Das K.C., Das C.K. Thioredoxin, a singlet oxygen quencher and hydroxyl radical scavenger: redox independent functions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;277(2):443-7. doi: 10.1006/bbrc.2000.3689.
 12. Matsuzawa A. Thioredoxin and redox signaling: Roles of the thioredoxin system in control of cell fate. *Arch Biochem Biophys.* 2017;617:101-105. doi: 10.1016/j.abb.2016.09.011.
 13. Qi A.Q., Li Y., Liu Q., Si J.Z., Tang X.M., Zhang Z.Q., Qi Q.D., Chen W.B. Thioredoxin is a novel diagnostic and prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Free Radic Biol Med.* 2015;80:129-35. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.12.021.
 14. Ling L., Alattar A., Tan Z., Shah F.A., Ali T., Alshaman R., Koh P.O., Li S. A Potent Antioxidant Endogenous Neurohormone Melatonin, Rescued MCAO by Attenuating Oxidative Stress-Associated Neuroinflammation. *Front Pharmacol.* 2020;11:1220. doi: 10.3389/fphar.2020.01220.
 15. Liu Y., Min J.W., Feng S., Subedi K., Qiao F., Mammenga E., Callegari E., Wang H. Therapeutic Role of a Cysteine Precursor, OTC, in Ischemic Stroke Is Mediated by Improved Proteostasis in Mice. *Transl Stroke Res.* 2020;11(1):147-160. doi: 10.1007/s12975-019-00707-w.
 16. Mandal P.K., Seiler A., Perisic T., Kölle P., Banjac Canak A., Förster H., Weiss N., Kremmer E., Lieberman M.W., Bannai S., Kuhlencordt P., Sato H., Bornkamm G.W., Conrad M. System x(c)- and thioredoxin reductase 1 cooperatively rescue glutathione deficiency. *J Biol Chem.* 2010;285(29):22244-53. doi: 10.1074/jbc.M110.121327.