

# Распространенность вариантов гена эксцизионной репарации оснований ДНК среди коренного населения Абхазии

Макаров С.В.<sup>1</sup>, Квеквескири К.Б.<sup>2</sup>

1 — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»  
115522, г. Москва ул. Москворечье, д. 1

2 — Абхазский государственный университет  
384904, Республика Абхазия, г. Сухум, ул. Университетская, д. 1

**Актуальность.** Загрязнение окружающей среды промышленными отходами, токсическими агентами, опасными излучениями обуславливает возрастание мутационных процессов в биосфере, повреждений ДНК в клетках, рисков онкологических заболеваний. Жизнеспособность организма во многом зависит от наличия эффективных защитных средств против таких неблагоприятных факторов. Невозможность избежать повреждающих ДНК факторов экзогенного и эндогенного характера привела к возникновению более или менее эффективных репарационных систем, суть которых – элиминация первичных повреждений до их воплощения в мутационные события. У человека основным элементом одной из таких систем – эксцизионной репарации оснований ДНК является 8-оксогуанин-ДНК-гликозилаза (OGG1), противостоящая неблагоприятным последствиям оксидативного стресса. Ген *OGG1* имеет вариации в кодирующей последовательности, частоты встречаемости которых могут различаться в разных этнических группах, но различаться может и эффективность функционирования продукта трансляции с такого транскрипта. Ser326Cys – яркий тому пример, замена аминокислотного остатка снижает эффективность репарационной функции, и носительство такой мутации, особенно в гомозиготном состоянии, чревато повышенным риском канцерогенеза и некоторыми другими неблагоприятными последствиями для здоровья.

**Цель.** Исследование было направлено на установление частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs1052133 гена *OGG1*, связанного с эксцизионной репарацией оснований, в популяции абхазов и сопоставление характера распределения с распространенностью в других популяциях Земного шара.

**Методы.** В выборку для исследования абхазской популяции было включено 168 коренных жителей, постоянно проживающих на территории Абхазии. Генотипирование по полиморфизму Ser326Cys в экзоне 7 гена *OGG1* (rs1052133) производилось методом ARMS-PCR-RFLP.

**Результаты.** В выборке из абхазской популяции частота генотипа Ser/Ser составила 44,1%, Ser/Cys – 49,4 %, Cys/Cys – 6,5%. Частота аллеля *OGG1*\*C (Ser) оказалась равной 0,688, а *OGG1*\*G (Cys) достигла значения 0,312.

**Вывод.** Частоты аллелей этого полиморфизма в популяции абхазов оказались близки к глобальным среднемировым значениям.

**Ключевые слова:** *OGG1*, rs1052133, Ser326Cys, полиморфизм, абхазы, эксцизионная репарация.

**Для цитирования:** Макаров С.В., Квеквескири К.Б. Распространенность вариантов гена эксцизионной репарации оснований ДНК среди коренного населения Абхазии. *Медицинская генетика* 2021; 20(9): 26-33.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.09.26-33

**Автор для корреспонденции:** Макаров Сергей Вячеславович, e-mail: ecolab@med-gen.ru

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Поступила:** 25.09.2021.

## The prevalence of DNA base excision repair gene variants among the indigenous Abkhazian population

Makarov S.V.<sup>1</sup>, Kvekveskiri K.B.<sup>2</sup>

1 — Research Centre for Medical Genetics  
1 Moskvorechye st., Moscow, 115522, Russian Federation

2 — Abkhazian State University  
1 Universitetskaya st., Sukhum, 384904, Abkhazia

**Background.** Environmental pollutions, toxic agents and dangerous radiation lead to increasing in levels of mutational processes, DNA damages and higher risks of cancer for bioorganisms. The life system viability depends on the effectiveness of the neutralizing the adverse factors. The unavoidable of the DNA damaging factors has led to developing the effective repair systems aimed to

eliminate the primary damage. 8-oxoguanine-DNA glycosylase (OGG1) is the major element of the Base Excision Repair (BER) in human. The OGG1 gene has coding sequence variations spread with different frequencies in human populations. Ser326Cys is SNP with known defect in DNA repairing for Cys-allelomorph and an increased risk of cancer in the case.

**Objective.** The study was aimed to estimate the prevalence OGG1 gene variants among the indigenous Abkhazian population and comparison with different ethnic groups worldwide.

**Methods.** The study based on the analysis of 168 samples from Abkhazians. The OGG1 gene Ser326Cys genotyping was performed by the ARMS-PCR-RFLP.

**Results.** The frequency stated for Ser/Ser genotype was 44.1%, Ser/Cys = 49.4 % and Cys/Cys = 6.5% in the Abkhazian population. Frequency of the OGG1 allele\*С (Ser) was equal to 0.688, and OGG1\*G (Cys) reached the value of 0.312.

**Conclusion.** The frequencies of the rs1052133 alleles in the Abkhazian population were close to the global average values.

**Keywords:** OGG1, rs1052133, Ser326Cys, polymorphism, Abkhazian population, BER.

**For citation:** Makarov S.V., Kvekveskiri K.B. The prevalence of DNA base excision repair gene variants among the indigenous Abkhazian population. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2021; 20(9): 26-33. (In Russ.)

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2021.09.26-33

**Corresponding author:** Sergey V. Makarov, e-mail: ecolab@med-gen.ru

**Funding.** The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Accepted:** 25.09.2021.

## Введение

Интенсификация антропогенного воздействия на окружающую среду наблюдаемая с эпохи промышленной революции характеризуется появлением и стремительным накоплением токсикантов, ксенобиотиков, мутагенов и канцерогенов, повышением уровней опасных излучений. Эти и другие факторы современной жизни могут активизировать мутационные процессы в биосфере и у человека, как ее неотъемлемой части, характеризующиеся возрастанием уровня повреждений наследственного аппарата организмов. Важнейшим механизмом таких повреждений принято считать оксидативный стресс, обусловленный воздействием активных форм кислорода и его производных. Целостность и стабильность живой системы, ее жизнестойкость во многом определяется ее способностью противостоять этим разрушительным процессам. Так как избежать повреждающих факторов организму практически невозможно, для поддержания гомеостаза наиболее эффективным защитным средством оказались репарационные процессы, суть которых состоит в элиминации первичных повреждений ДНК до их воплощения в мутационные события. Такая динамическая система с одной стороны наиболее стабильна, с другой — оставляет потенциал для эволюционных процессов.

Несмотря на исключительную важность репарационной системы, древность возникновения (обнаруживается у архей, про- и эукариотов), гены, кодирующие ее элементы не являются мономорфными и суперконсервативными. В популяциях человека они представлены полиморфными вариантами с раз-

личающимися частотами аллелей в различных этнических группах и с различной эффективностью функционирования. Неисправленные повреждения ДНК могут вести к апоптозу или к нерегулируемой пролиферации клеток и канцерогенезу.

Различают, по крайней мере, четыре важных пути репарации ДНК: репарация разрывов двойной нити (DSBR), репарация несоответствий (MMR), эксцизионная репарация нуклеотидов (NER), эксцизионная репарация оснований (BER). К последней относится, например, 8-оксогуанин-ДНК-гликозилаза человека (OGG1) (OMIM \*601982).

OGG1 (47кД, 424 аминокислотных остатка) является ключевым ферментом, ответственным за удаление 8-оксогуанина — основного мутагенного поражения оснований ДНК, вызванного воздействием активных форм кислорода. Ген *OGG1* человека картирован на хромосоме 3p25.3, имеет протяженность 37847 п.н., содержит 8 экзонов, сайты альтернативного сплайсинга в С-терминальной области. В гене *OGG1* обнаружено несколько однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), но наибольший интерес представляет функционально значимый rs1052133 Ser326Cys (977C>G) в экзоне 7. В 1998 г. Коно с соавт. [1] обнаружили, что активность репарации ДНК у носителей варианта 326Cys *OGG1* ниже, чем у носителей варианта 326Ser, они же сообщили о частой (62,2%) потере гетерозиготности в клетках рака легкого. Поскольку Cys является аллелем с низкой экспрессией 8-оксогуанин гликозилазы, ожидается, что *OGG1* Ser326Cys может играть существенную роль в предрасположенности к канцерогенезу.

С полиморфизмом в гене *OGGI* связывают риски развития многих заболеваний: рака легкого [2], поджелудочной железы [3], молочной железы [4], яичника [5], колоректального рака [6], рака желудка [7], мочевого пузыря [8], щитовидной железы [9], простаты [10], а также нейродегенеративных процессов в мозге, болезни Альцгеймера [11], острой [12] и хронической миелоидной лейкемии [13], диабета 2-го типа [14], рассеянного склероза [15], возрастной катаракты [16], прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы [17], мужской infertility [18], повышенной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [19], тяжести отравления пестицидами [20].

Все вышеизложенное свидетельствует о важности и актуальности исследований полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК в различных этно-территориальных группах.

**Целью исследования** было установление частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs1052133 гена *OGGI*, связанного с эксцизионной репарацией оснований, в популяции абхазов и сопоставление характера распределения с распространенностью в других популяциях Земного шара.

## Методы

В выборку для исследования абхазской популяции было включено 168 коренных жителей (в возрасте от 16 до 101 года) постоянно проживающих на территории Абхазии в населенных пунктах: села Арасадзых, Тхина, Отап, Члоу, Меркула, Кутол, Кындыг, Адзюбжа, Джгерда, Река и г. Очамчыра, Очамчырского района, села Лздаа, Бзыбь, Цандрыпш и г. Гагры Гагрского района, села Аацы, Лыхны, Дурипш, Хыпста и г. Гудаута Гудаутского района, а также в Гульрыпшском, Ткварчельском, Сухумском районах.

Сбор биоматериала осуществлялся после получения информированного согласия на участие в исследовании от каждого обследуемого и заполнения бланков популяционно-генетического анкетирования, как описано в предыдущей публикации [21]. Программа исследований была одобрена Этическим комитетом Абхазского государственного университета (г. Сухум), работа проводилась с соблюдением этических принципов.

Выделение ДНК из образцов буккального эпителия осуществлялось с использованием набора реагентов «ДНК-сорб-В» (ФГУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора) в соответствии с протоколом производителя.

## Генотипирование.

Анализ полиморфизма Ser326Cys (NC\_000003.12:g.9757089C>G) (rs1052133) в экзоне 7 гена *OGGI*

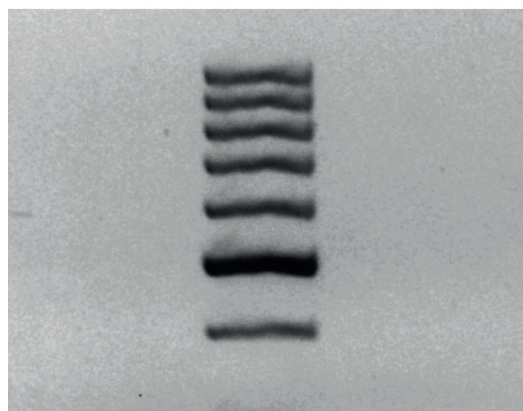
производился методом ARMS-PCR-RFLP (Система Амплификации Рефракторной Мутации – Полиморфизм Длин Рестрикционных Фрагментов).

Дизайн F-прайма (5'-CTGTTTCAGTGCCGACC TGCGCCGA-3') был выполнен с модификацией основания 23 в составе олигонуклеотида путем замены А на Г относительно референсной последовательности (GRCh38) в положении Chr3: 9757086 с целью формирования сайта распознавания рестриктазы *MboI*, R-праймер (5'-ATCTTGTGTGCAAACTGAC-3') полностью комплементарен референсной последовательности.

Амплификацию проводили в 25 мкл смеси, содержащей 0,1-100 нг ДНК; 0,2 мМ каждого dNTP; по 1 мкМ каждого праймера; 0,5 ед. Dream Taq-полимеразы (Thermo Scientific), 2,5 мкМ 10-ти кратного буфера Dream Taq Green на приборе C1000 (Bio-Rad) в течение 33 циклов смены температур: 95°C 25с, 57°C 25с, 72°C 10с.

Для идентификации генетических вариантов Ser326Cys амплифицированный продукт размером 248 п.н. инкубировали при 37°C с ферментом рестрикции *MboI* и затем фракционировали методом электрофореза в 3% агарозном геле с последующей окраской бромистым этидием. Визуализация электрофоретических зон, характеризующих аллели *OGGI*\*977C (фракции длиной 224 и 24 п.н.) и *OGGI*\*977G (248 п.н.) осуществлялась в проходящем ультрафиолетовом свете (**рис. 1**).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Достоверность различий в распределении генотипов и аллелей определяли



**Рис. 1.** Электрофореграмма идентификации генотипов *OGGI*: левая дорожка – CG (Ser/Cys), правая – CC (Ser/Ser); средняя – маркер масс 100bp GeneRuler (Thermo Scientific).

Таблица 1

## Распределение генотипов и аллелей Ser326Cys гена OGG1 в различных популяциях мира.

Обозначение	Популяция, Страна	N	Аллель		Генотип			$\chi^2$ сравн. (d.f.=2)	Источник
			*C	*G	CC	CG	GG		
CDX	Китайцы Дай (Китай)	93	0,392	0,608	0,204	0,376	0,419	<b>50,33</b>	1000G*
TWN	Китайцы Тайваня	730	0,393	0,607	0,171	0,444	0,385	<b>88,29</b>	Lai [23]
CHS	Китайцы Хань (южный Китай)	105	0,424	0,576	0,200	0,448	0,352	<b>41,28</b>	1000G*
CHB	Китайцы Хань (Китай, Пекин)	103	0,442	0,558	0,165	0,553	0,282	<b>35,05</b>	1000G*
KOR	Корейцы	361	0,495	0,505	0,238	0,513	0,249	<b>35,87</b>	Kim [24]
JPT	Японцы (Япония, Токио)	104	0,500	0,500	0,231	0,538	0,231	<b>21,72</b>	1000G*
KHV	Вьетнамцы (Вьетнам, Хошимин)	99	0,500	0,500	0,303	0,394	0,303	<b>27,27</b>	1000G*
PJL	Пенджабцы (Пакистан)	96	0,620	0,380	0,417	0,406	0,177	<b>8,27</b>	1000G*
PEL	Перуанцы (Перу, Лима)	85	0,635	0,365	0,388	0,494	0,118	2,4	1000G*
ITU	Индейцы Телугу	102	0,637	0,363	0,392	0,490	0,118	2,38	1000G*
BEV	Бенгальцы (Бангладеш)	86	0,645	0,355	0,384	0,523	0,093	1,1	1000G*
GIH	Индейцы Гуарати (США, Техас)	103	0,646	0,354	0,408	0,476	0,117	2,16	1000G*
CIN	Сидхи Ц.Индия	34	0,647	0,353	0,441	0,412	0,147	2,77	[25]
MXL	Мексиканцы (США, Лос-Анжелес)	64	0,664	0,336	0,391	0,547	0,062	0,53	1000G*
ASA	Арабы Саудовской Аравии	386	0,666	0,334	0,464	0,404	0,132	<b>6,97</b>	Alanazi [26]
STU	Тамилы ( Великобритания)	102	0,672	0,328	0,471	0,402	0,127	4,04	1000G*
CLM	Колумбийцы (Колумбия)	94	0,681	0,319	0,457	0,447	0,096	1,04	1000G*
ABH	<b>Абхазы</b>	168	0,688	0,312	0,441	0,494	0,065	Ref	<b>Наши данные</b>
TUR	Турки Турция	127	0,701	0,299	0,496	0,409	0,095	2,39	Gönül [27]
NIN	Северная Индия	224	0,73	0,27	0,518	0,424	0,058	2,3	Mandal [28]
GBR	Британцы Англии и Шотландии	91	0,753	0,247	0,571	0,363	0,066	4,35	1000G*
CEU	Европеоиды (США, Юта)	99	0,798	0,202	0,626	0,343	0,030	<b>8,91</b>	1000G*
EGT	Египтяне	50	0,800	0,200	0,640	0,320	0,040	<b>6,14</b>	Gharib [16]
FIN	Финны (Финляндия)	99	0,808	0,192	0,646	0,323	0,030	<b>10,8</b>	1000G*
IBS	Иберийцы (Испания)	107	0,808	0,192	0,636	0,346	0,019	<b>9,88</b>	1000G*
BRA	Бразильцы (Бразилия)	89	0,809	0,191	0,663	0,292	0,045	<b>11,57</b>	Couto [29]
PUR	Пуэрториканцы (Пуэрто-Рико)	104	0,812	0,188	0,683	0,260	0,058	<b>16,16</b>	1000G*
LWK	Лухия (Кения)	99	0,813	0,187	0,677	0,273	0,051	<b>14,22</b>	1000G*
TSI	Тосканцы (Италия)	107	0,813	0,187	0,636	0,355	0,009	<b>12,4</b>	1000G*
IRN	Иранцы (Иран)	150	0,813	0,187	0,633	0,360	0,007	<b>16,11</b>	Hosseini [30]
MSL	Менде (Сьера-Леоне)	85	0,818	0,182	0,682	0,271	0,047	<b>13,37</b>	1000G*
ESN	Эсан (Нигерия)	99	0,843	0,157	0,707	0,273	0,020	<b>18,23</b>	1000G*
ASW	Афроамериканцы (юг США)	61	0,844	0,156	0,689	0,311	0	-	1000G*
YRI	Йоруба (Нигерия)	108	0,852	0,148	0,722	0,259	0,019	<b>21,56</b>	1000G*
GWD	Гамбийцы - Мандинка	113	0,858	0,142	0,788	0,142	0,071	<b>37,88</b>	1000G*
ACB	Афро-Карибианцы (Барбадос)	96	0,880	0,120	0,792	0,177	0,031	<b>30,81</b>	1000G*

**Примечание:** \* – A global reference for human genetic variation, The 1000 Genomes Project Consortium [31]; среди значений  $\chi^2$  жирным шрифтом выделены статистически достоверные отличия от популяции абхазов (Ref).



по величине критерия  $\chi^2$ . Для построения дендрограммы результатов кластеризации генетических межпопуляционных расстояний  $D_A$  по Нейю [22] использовалась программа DISPAN (Tatsuya Ota и Университет шт. Пенсильвания, США - <http://homes.bio.psu.edu>).

## Результаты

Результаты анализа по rs1052133 гена *OGG1* в выборке абхазов представлены в таблице, где также показаны данные по распространенности этого полиморфизма среди населения в других регионах Земного шара.

В популяции абхазов установлено наличие всех трех возможных вариантов генотипов изученного полиморфизма гена *OGG1*, их распределение соответствует равновесному по Харди-Вайнбергу с некоторым превышением ( $D=+0,1498\pm0,069$ ) доли гетерозигот относительно ожидаемых значений.

Порядок строк в таблице отсортирован в порядке возрастания частоты аллеля \*С и убывания частоты аллеля \*G. Частота аллеля \*С в группе обследованных абхазов составила  $0,6875\pm0,0253$ , а доля минорного аллеля \*G достигла значения  $0,3125\pm0,0253$ . Эти частоты оказались близки к среднемировым значениям, позволяя поместить абхазскую популяцию в середину таблицы мирового распределения. Данные таблицы свидетельствуют, что реже всего носителей аллеля \*G (326Cys) можно встретить в негроидных популяциях Западной Африки и в популяциях, вероятно, того же происхождения на Барбадосе и Юге США, а максимум распространенности этой мутации приходится на Тайвань и Юг Китая.

В таблице также представлены результаты сравнения популяций на гетерогенность относительно изученной популяции абхазов. Статистически достоверная разница в распределении частот генотипов у абхазов существует с популяциями китайцев, корейцев, японцев, вьетнамцев, пенджабцев, характеризующихся высокой частотой 326Cys, и с популяциями Африки с низкой встречаемостью мутации. Наблюдается сходство характера распределения частот генотипов у абхазов с популяциями Южной Азии и Турции.

Построенная дендрограмма генетических расстояний (рис. 2) также демонстрирует срединное положение популяции абхазов на «326Cys-низкочастотной» ветви, она кластеризуется с ближайшими популяциями из Турции и Саудовской Аравии.

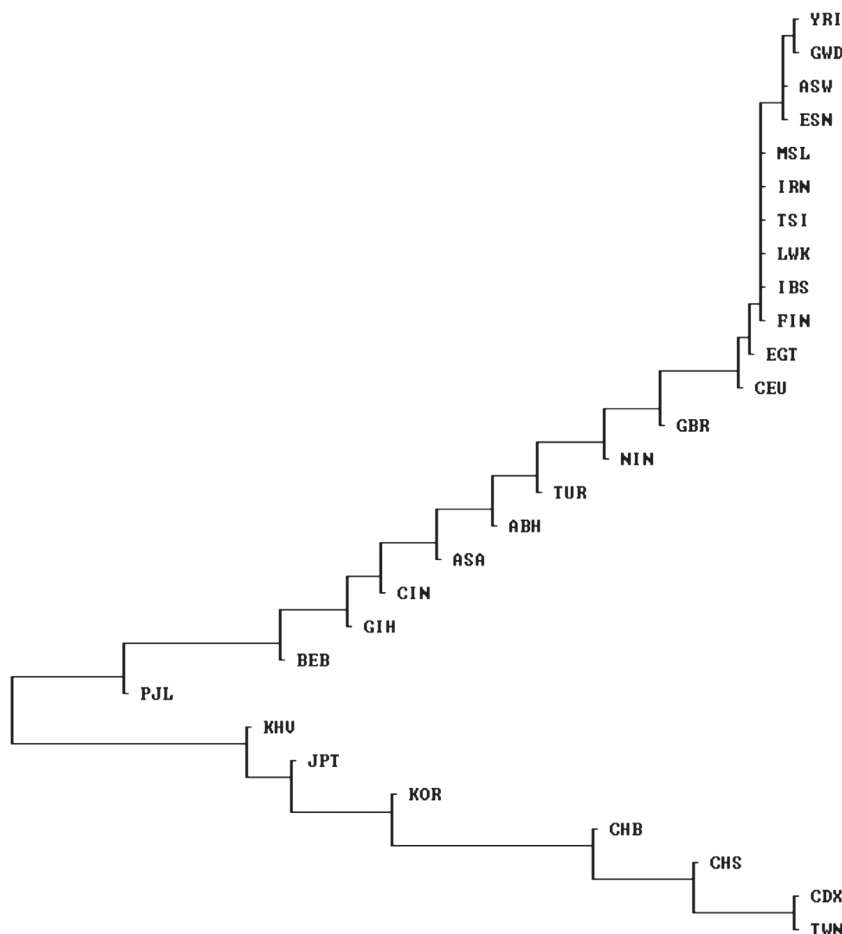
Функционально значимые полиморфизмы генов репарации ДНК имеют особо важное значение вследствие их вовлеченности в патогенез заболеваний. Имеются данные, что снижение эффективности репарации

ДНК, даже незначимое само по себе, в комбинации с другими неблагоприятными факторами может существенно повышать риск от воздействия таких факторов и предрасполагать к канцерогенезу [32]. Кроме того, риск, связанный с отдельными вариантами в генах репарации ДНК, может быть небольшим по сравнению с риском, обусловленным другими генами с установленной высокой пенетрантностью, но их влияние на заболеваемость может быть значительным из-за их более высокой распространенности среди населения. В связи со значительными различиями в частотах встречаемости вариантов полиморфизма генов репарации ДНК между различными этническими группами данные по распределению в популяциях по всему миру представляют особый интерес для оценки исследуемых генетических маркеров в отношении восприимчивости, особенностью течения и фармакотерапии заболеваний. Все это свидетельствует о том, что эпидемиологические исследования полиморфизмов репарации ДНК имеют важное значение.

Ряд исследований показывает, что на отнесение некоторых вариантов молекулярно-генетической изменчивости к факторам риска подверженности заболеванию может существенно влиять этническое происхождение пациентов [4, 33,]. Противоречивость публикаций об ассоциациях генетических маркеров с заболеваниями может быть обусловлена проведением исследований на этнически различающихся выборках либо при игнорировании этого критерия. То, что определенный вариант гена взаимодействует с различающимися в разных популяциях пулом вариантов других генов, может предполагать наличие этноспецифичности для некоторых маркеров предрасположенности. Такого рода исследования могут способствовать более адекватной оценке маркеров восприимчивости к заболеваниям, послужить основой для создания эпидемиологических баз данных.

## Заключение

В результате исследования выявлено распределение генотипов и аллелей гена эксцизионной репарации ДНК *OGG1* в абхазской популяции и оценено ее положение среди других популяций мирового народонаселения в отношении распространенности функционально значимой мутации 326Cys. Частоты аллелей этого полиморфизма у абхазов оказались близки к глобальным среднемировым значениям. Таким образом, данные настоящего исследования представляют новую популяционно-генетическую информацию, важную для выяснения характера распространенности вариантов rs1052133 Ser326Cys



**Рис. 2.** Дендрограмма межпопуляционных генетических расстояний  $D_A$  по Нею [22]. Трехбуквенные обозначения популяций соответствуют таковым в таблице.

(977C>G) в популяциях. Дальнейшее изучение генетического полиморфизма *OGG1* может способствовать выявлению связанных с ним особенностей специфических патологических состояний, а также могут быть полезны для прояснения вопросов эволюционной истории этнических групп.

### Литература

1. Kohno T., Shinmura K., Tosaka M. et al. Genetic polymorphisms and alternative splicing of the hOGG1 gene, that is involved in the repair of 8-hydroxyguanine in damaged DNA. *Oncogene*. 1998;16(25):3219-3225.
2. Wei W., He X.F., Qin J.B. et al. Association between the OGG1 Ser326Cys and APEX1 Asp148Glu polymorphisms and lung cancer risk: a meta-analysis. *Molecular biology reports*. 2012;39(12):11249-11262.
3. Liu C., Huang H., Wang C. et al. Association between OGG1 gene single nucleotide polymorphisms and risk of pancreatic cancer in Chinese. *Medical oncology* (Northwood, London, England). 2014;31(7):40.
4. Peng Q., Lu Y., Lao X. et al. Association between OGG1 Ser326Cys and APEX1 Asp148Glu polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis. *Diagnostic pathology*. 2014;9:108.
5. Arcand S.L., Provencher D., Mes-Masson A.M. et al. OGG1 Cys326 variant, allelic imbalance of chromosome band 3p25.3 and TP53 mutations in ovarian cancer. *International journal of oncology*. 2005;27(5):1315-1320.
6. Zengi A., Karadeniz M., Cetintas V.B. et al. Is there any association between the Ser326Cys polymorphism of the 8-oxoguanine glycosylase 1 (OGG1) gene and risk of colon polyp and abnormal glucose tolerance in acromegaly patients? *Genetic testing and molecular biomarkers*. 2013;17(4):267-273.
7. Takezaki T., Gao C.M., Wu J.Z. et al. hOGG1 Ser(326)Cys polymorphism and modification by environmental factors of stomach cancer risk in Chinese. *International journal of cancer*. 2002;99(4):624-627.
8. Smal M.P., Kuzhir T.D., Savina N.V. et al. BER gene polymorphisms associated with key molecular events in bladder cancer. *Experimental oncology*. 2018;40(4):288-298.
9. Garcia-Quispes W.A., Pastor S., Galofre P. et al. Influence of DNA-repair gene variants on the micronucleus frequency in thyroid cancer patients. *Mutation research*. 2013;750(1-2):34-39.

10. Grundmark B., Zethelius B., Garmo H. et al. Serum levels of selenium and smoking habits at age 50 influence long term prostate cancer risk; a 34 year ULSAM follow-up. *BMC cancer*. 2011;11:431.
11. Pao P.C., Patnaik D., Watson L.A. et al. HDAC1 modulates OGG1-initiated oxidative DNA damage repair in the aging brain and Alzheimer's disease. *Nature communications*. 2020;11(1):2484.
12. Gotoh N., Saitoh T., Takahashi N. et al. Association between OGG1 S326C CC genotype and elevated relapse risk in acute myeloid leukemia. *International journal of hematology*. 2018;108(3):246-253.
13. Hassan F.M. OGG1 rs1052133 Polymorphism and Genetic Susceptibility to Chronic Myelogenous Leukaemia. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2019;20(3):925-928.
14. Daimon M., Oizumi T., Toriyama S. et al. Association of the Ser-326Cys polymorphism in the OGG1 gene with type 2 DM. *Biochemical and biophysical research communications*. 2009;386(1):26-29.
15. Karahalil B., Orhan G., Ak F. The impact of detoxifying and repair gene polymorphisms and the levels of serum ROS in the susceptibility to multiple sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2015;139:288-294.
16. Gharib A.F., Dabour S.A., Etewa R.L. et al. Polymorphisms of DNA repair genes OGG1 and XPD and the risk of age-related cataract in Egyptians. *Molecular vision*. 2014;20:661-669.
17. Szaflik J.P., Cuchra M., Przybylowska-Sygut K. et al. Association of the 399Arg/Gln XRCC1, the 194 Arg/Trp XRCC1, the 326Ser/Cys OGG1, and the 324Gln/His MUTYH gene polymorphisms with clinical parameters and the risk for development of primary open-angle glaucoma. *Mutation research*. 2013;753(1):12-22.
18. Garcia-Rodriguez A., de la C.M., Serrano M. et al. Impact of polymorphism in DNA repair genes OGG1 and XRCC1 on seminal parameters and human male infertility. *Andrologia*. 2018;50(10):e13115.
19. Corella D., Ramirez-Sabio J.B., Coltell O. et al. Effects of the Ser-326Cys Polymorphism in the DNA Repair OGG1 Gene on Cancer, Cardiovascular, and All-Cause Mortality in the PREDIMED Study: Modulation by Diet. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2018;118(4):589-605.
20. Kaur K., Kaur R. Impact of single nucleotide polymorphisms in the OGG1 and XRCC1 genes on modulation of DNA damage in pesticide-exposed agricultural workers in Punjab, North-West India. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*. 2020;25(6):498-505.
21. Макаров С.В., Карапетян М.К., Квеквескири К.Б. et al. Исследование полиморфизмов плейотропных генов ABCC11 и ACE в популяции абхазов и феномен долгожительства. *Медицинская генетика*. 2019;18(8):29-36.
22. Nei M., Tajima F., Tatenio Y. Accuracy of estimated phylogenetic trees from molecular data. II. Gene frequency data. *Journal of molecular evolution*. 1983;19(2):153-170.
23. Lai C.Y., Hsieh L.L., Tang R. et al. Association between polymorphisms of APE1 and OGG1 and risk of colorectal cancer in Taiwan. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(12):3372-3380.
24. Kim K.Y., Han W., Noh D.Y. et al. Impact of genetic polymorphisms in base excision repair genes on the risk of breast cancer in a Korean population. *Gene*. 2013;532(2):192-196.
25. Pramanik S., Surendran S.T., Arumugam S. et al. Polymorphisms in DNA repair and multidrug resistance genes among Sindhis of Central India. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2015;40(2):480-485.
26. Alanazi M., Pathan A.A., Ajaj S.A. et al. DNA Repair Genes XRCC1, XRCC3, XPD, and OGG1 Polymorphisms among the Central Region Population of Saudi Arabia. *Biological research*. 2013;46(2):161-167.
27. Gonul N., Kadioglu E., Kocabas N.A. et al. The role of GSTM1, GSTT1, GSTP1, and OGG1 polymorphisms in type 2 diabetes mellitus risk: a case-control study in a Turkish population. *Gene*. 2012;505(1):121-127.
28. Mandal R.K., Mittal T., Kapoor R. et al. NER and BER repair gene polymorphisms in a healthy north Indian cohort and comparison with different ethnic groups worldwide. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2010;11(6):1601-1604.
29. Couto P.G., Bastos-Rodrigues L., Carneiro J.G. et al. DNA Base-Excision Repair Genes OGG1 and NTH1 in Brazilian Lung Cancer Patients. *Molecular diagnosis & therapy*. 2015;19(6):389-395.
30. Hosseini S.M., Mohammadiasl J., Talaiezhadeh A. et al. Influence of Two DNA Repair Pathway Polymorphisms in Colorectal Cancer Risk in Southwest Iran. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2020;21(7):1919-1924.
31. Auton A., Brooks L.D., Durbin R.M. et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68-74.
32. Kudhair B.K., Alabid N.N., Zayed K.S. et al. The correlation of combined OGG1, CYP1A1 and GSTP1 gene variants and risk of lung cancer of male Iraqi waterpipe tobacco smokers. *Molecular biology reports*. 2020;47(7):5155-5163.
33. Макаров С.В., Карапетян М.К. К гипотезе о связи полиморфизма ABCC11 и опухоли молочной железы. *Этнический аспект. Медицинская генетика*. 2020;19(6):33-35.

## References

1. Kohno T., Shinmura K., Tosaka M. et al. Genetic polymorphisms and alternative splicing of the hOGG1 gene, that is involved in the repair of 8-hydroxyguanine in damaged DNA. *Oncogene*. 1998;16(25):3219-3225.
2. Wei W., He X.F., Qin J.B. et al. Association between the OGG1 Ser326Cys and APEX1 Asp148Glu polymorphisms and lung cancer risk: a meta-analysis. *Molecular biology reports*. 2012;39(12):11249-11262.
3. Liu C., Huang H., Wang C. et al. Association between OGG1 gene single nucleotide polymorphisms and risk of pancreatic cancer in Chinese. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2014;31(7):40.
4. Peng Q., Lu Y., Lao X. et al. Association between OGG1 Ser326Cys and APEX1 Asp148Glu polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis. *Diagnostic pathology*. 2014;9:108.
5. Arcand S.L., Provencher D., Mes-Masson A.M. et al. OGG1 Cys326 variant, allelic imbalance of chromosome band 3p25.3 and TP53 mutations in ovarian cancer. *International journal of oncology*. 2005;27(5):1315-1320.
6. Zengi A., Karadeniz M., Cetintas V.B. et al. Is there any association between the Ser326Cys polymorphism of the 8-oxoguanine glycosylase 1 (OGG1) gene and risk of colon polyp and abnormal glucose tolerance in acromegaly patients? *Genetic testing and molecular biomarkers*. 2013;17(4):267-273.
7. Takezaki T., Gao C.M., Wu J.Z. et al. hOGG1 Ser(326)Cys polymorphism and modification by environmental factors of stomach cancer risk in Chinese. *International journal of cancer*. 2002;99(4):624-627.
8. Smal M.P., Kuzhir T.D., Savina N.V. et al. BER gene polymorphisms associated with B key B molecular events in bladder cancer. *Experimental oncology*. 2018;40(4):288-298.
9. Garcia-Quispes W.A., Pastor S., Galofre P. et al. Influence of DNA-repair gene variants on the micronucleus frequency in thyroid cancer patients. *Mutation research*. 2013;750(1-2):34-39.
10. Grundmark B., Zethelius B., Garmo H. et al. Serum levels of selenium and smoking habits at age 50 influence long term prostate cancer risk; a 34 year ULSAM follow-up. *BMC cancer*. 2011;11:431.
11. Pao P.C., Patnaik D., Watson L.A. et al. HDAC1 modulates OGG1-initiated oxidative DNA damage repair in the aging brain and Alzheimer's disease. *Nature communications*. 2020;11(1):2484.

12. Gotoh N., Saitoh T., Takahashi N. et al. Association between OGG1 S326C CC genotype and elevated relapse risk in acute myeloid leukemia. *International journal of hematology*. 2018;108(3):246-253.
13. Hassan F.M. OGG1 rs1052133 Polymorphism and Genetic Susceptibility to Chronic Myelogenous Leukaemia. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2019;20(3):925-928.
14. Daimon M., Oizumi T., Toriyama S. et al. Association of the Ser326Cys polymorphism in the OGG1 gene with type 2 DM. *Biochemical and biophysical research communications*. 2009;386(1):26-29.
15. Karahalil B., Orhan G., Ak F. The impact of detoxifying and repair gene polymorphisms and the levels of serum ROS in the susceptibility to multiple sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2015;139:288-294.
16. Gharib A.F., Dabour S.A., Etewa R.L. et al. Polymorphisms of DNA repair genes OGG1 and XPD and the risk of age-related cataract in Egyptians. *Molecular vision*. 2014;20:661-669.
17. Szaflik J.P., Cuchra M., Przybylowska-Sygut K. et al. Association of the 399Arg/Gln XRCC1, the 194 Arg/Trp XRCC1, the 326Ser/Cys OGG1, and the 324Gln/His MUTYH gene polymorphisms with clinical parameters and the risk for development of primary open-angle glaucoma. *Mutation research*. 2013;753(1):12-22.
18. Garcia-Rodriguez A., de la C.M., Serrano M. et al. Impact of polymorphism in DNA repair genes OGG1 and XRCC1 on seminal parameters and human male infertility. *Andrologia*. 2018;50(10):e13115.
19. Corella D., Ramirez-Sabio J.B., Coltell O. et al. Effects of the Ser326Cys Polymorphism in the DNA Repair OGG1 Gene on Cancer, Cardiovascular, and All-Cause Mortality in the PREDIMED Study: Modulation by Diet. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2018;118(4):589-605.
20. Kaur K., Kaur R. Impact of single nucleotide polymorphisms in the OGG1 and XRCC1 genes on modulation of DNA damage in pesticide-exposed agricultural workers in Punjab, North-West India. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*. 2020;25(6):498-505.
21. Makarov S.V., Karapetian M.K., Kvekveskiri K.B., Spitsyn V.A. Issledovanie polimorfizmov pleiotropnyh genov ABCC11 i ACE v populjacii abhazov i fenomen dolgozhitel'stva [Polymorphisms of pleiotropic genes ABCC11 and ACE in Abkhazians and the longevity phenomenon]. *Medicinskaja genetika [Medical genetics]* 2019; 18(8): 29-36. [In Russ]
22. Nei M., Tajima F., Tatenko Y. Accuracy of estimated phylogenetic trees from molecular data. II. Gene frequency data. *Journal of molecular evolution*. 1983;19(2):153-170.
23. Lai C.Y., Hsieh L.L., Tang R. et al. Association between polymorphisms of APE1 and OGG1 and risk of colorectal cancer in Taiwan. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(12):3372-3380.
24. Kim K.Y., Han W., Noh D.Y. et al. Impact of genetic polymorphisms in base excision repair genes on the risk of breast cancer in a Korean population. *Gene*. 2013;532(2):192-196.
25. Pramanik S., Surendran S.T., Arumugam S. et al. Polymorphisms in DNA repair and multidrug resistance genes among Sindhis of Central India. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2015;40(2):480-485.
26. Alanazi M., Pathan A.A., Ajaj S.A. et al. DNA Repair Genes XRCC1, XRCC3, XPD, and OGG1 Polymorphisms among the Central Region Population of Saudi Arabia. *Biological research*. 2013;46(2):161-167.
27. Gonul N., Kadioglu E., Kocabas N.A. et al. The role of GSTM1, GSTT1, GSTP1, and OGG1 polymorphisms in type 2 diabetes mellitus risk: a case-control study in a Turkish population. *Gene*. 2012;505(1):121-127.
28. Mandal R.K., Mittal T., Kapoor R. et al. NER and BER repair gene polymorphisms in a healthy north Indian cohort and comparison with different ethnic groups worldwide. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2010;11(6):1601-1604.
29. Couto P.G., Bastos-Rodrigues L., Carneiro J.G. et al. DNA Base-Excision Repair Genes OGG1 and NTH1 in Brazilian Lung Cancer Patients. *Molecular diagnosis & therapy*. 2015;19(6):389-395.
30. Hosseini S.M., Mohammadiasl J., Talaiezhadeh A. et al. Influence of Two DNA Repair Pathway Polymorphisms in Colorectal Cancer Risk in Southwest Iran. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2020;21(7):1919-1924.
31. Auton A., Brooks L.D., Durbin R.M. et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68-74.
32. Kudhair B.K., Alabid N.N., Zayed K.S. et al. The correlation of combined OGG1, CYP1A1 and GSTP1 gene variants and risk of lung cancer of male Iraqi waterpipe tobacco smokers. *Molecular biology reports*. 2020;47(7):5155-5163.
33. Makarov S.V., Karapetian M.K. K gipoteze o svjazi polimorfizma ABCC11 i opuholi molochnoj zhelezy. Etnicheskij aspekt. [On the hypothesis of an association between ABCC11 polymorphism and breast cancer. Ethnic aspect]. *Medicinskaja genetika [Medical genetics]* 2020;19(6):33-35. [In Russ]