

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.10.30-37>

Распространенность вариантов гена эксцизионной репарации оснований ДНК среди восточных хантов

Макаров С.В.¹, Спицын В.А.¹, Спицына Н.Х.²

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

2 – Центр физической антропологии, Институт этнологии и антропологии имени Н.Н. Миклухо-Маклая Российской академии наук
119334, г. Москва, Россия, Ленинский просп., д. 32А

Введение. Проблема сохранения здоровья населения северных регионов Евразии имеет приоритетную важность, особенно в отношении малочисленных коренных народов и в связи с интенсификацией антропогенного воздействия на окружающую среду. Жизнеспособность организма во многом зависит от наличия эффективных защитных средств против неблагоприятных факторов. У человека основным элементом одной из таких систем – эксцизионной репарации оснований ДНК – является 8-оксогуанин-ДНК-гликозилаза (OGG1), противостоящая неблагоприятным последствиям оксидативного стресса. В популяциях человека ген *OGG1* имеет вариации в кодирующей последовательности, частоты встречаемости которых могут различаться в разных этнических группах. Замена аминокислотного остатка Ser326Cys снижает эффективность репарационной функции и носительство такой мутации, особенно в гомозиготном состоянии, чревато повышенным риском канцерогенеза и некоторыми другими неблагоприятными последствиями для здоровья.

Цель: установление частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs1052133 гена *OGG1*, связанного с эксцизионной репарацией оснований, в популяции восточных хантов и сопоставление характера распределения с распространенностью в других популяциях Земного шара.

Методы. Выборка восточных хантов состояла из 103 коренных жителей Ханты-Мансийского автономного округа. Генотипирование по полиморфизму Ser326Cys в экзоне 7 гена *OGG1* (rs1052133) проводилось методом ARMS-PCR-RFLP.

Результаты. В изученной популяции частота генотипа Ser/Ser составила 47,6%, Ser/Cys – 36,9%, Cys/Cys – 15,5%. Частота аллеля *OGG1**C (Ser) оказалась равной 0,66, а *OGG1**G (Cys) достигла значения 0,34.

Вывод. Результаты исследования представляют новую популяционно-генетическую информацию о распространенности вариантов гена *OGG1* в популяции хантов. Частоты аллелей оказались близки к средним относительно мировой вариации.

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

Для цитирования: Макаров С.В., Спицын В.А., Спицына Н.Х. Распространенность вариантов гена эксцизионной репарации оснований ДНК среди восточных хантов. *Медицинская генетика*. 2024; 23(10): 30-37.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 17.10.2024

The prevalence of DNA base excision repair gene variants among the Eastern Khants population

Makarov S.V.¹, Spitsyn V.A.¹, Spitsyna N.Kh.²

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

2 – Centre for Physical Anthropology, Miklukho-Maclay Institute of Ethnology and Anthropology Russian Academy of Sciences
32A, Leninsky Prospekt, Moscow, 119334, Russian Federation

Background. The healthcare has the priority importance for the Northern Eurasia indigenous populations survival. The organism viability largely depends on the availability of effective protective systems against adverse factors. The one is 8-oxoguanine DNA glycosylase (OGG1) which help to resist against the adverse effects of oxidative stress. The human *OGG1* gene has coding sequence variations which may differ in different ethnic groups. The Ser326Cys mutation reduces the effectiveness of the DNA repair function and it causes an increased risk of carcinogenesis and some other adverse health consequences.

Objective: to estimate the prevalence *OGG1* gene variants among the indigenous Khants population and to compare it with different ethnic groups worldwide.

Methods. The sample of Eastern Khants consisted of 103 indigenous inhabitants of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug. *OGG1* gene Ser326Cys polymorphism genotyping (rs1052133) was performed using the ARMS-PCR-RFLP method.

Results. The frequency stated for Ser/Ser genotype was 47.6%, Ser/Cys = 36.9 % and Cys/Cys = 15.5% in the Khants population. Frequency of the OGG1 allele*С (Ser) was equal to 0.66, and OGG1*G (Cys) reached the value of 0.34. .

Conclusion. The results of the study provide new population-genetic information on the prevalence of variants of the OGG1 gene. The frequencies of the rs1052133 alleles in the Khants population were close to the global average values.

Keywords: BER, Khants population, OGG1, rs1052133, Ser326Cys, polymorphism.

For citation: Makarov S.V., Spitsyn V.A., Spitsyna N.Kh. The prevalence of DNA base excision repair gene variants among the Eastern Khants population. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2024; 23(10): 30-37. (In Russian)

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

Funding. The study has been funded by the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

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

Accepted: 17.10.2024

Введение

Актуальная проблема сохранения здоровья населения северных регионов Евразии приобретает все большую значимость, особенно в отношении малочисленных коренных народов и в связи с интенсификацией антропогенного воздействия на окружающую среду, повышением уровней опасных излучений, появлением и стремительным накоплением ксенобиотиков, токсикантов, мутагенов и канцерогенов.

Все эти неблагоприятные факторы современной жизни могут вести к возрастанию уровня повреждений наследственного аппарата биоорганизма. Избежать повреждающих факторов практически невозможно, но целостность и стабильность живой системы, ее жизнестойкость во многом определяются способностью противостоять разрушительным процессам. Наиболее перспективным защитным средством для поддержания гомеостаза явились репарационные процессы, суть которых – элиминация первичных повреждений ДНК до их воплощения в мутационные события. Недостаточная эффективность в исправлении повреждений ДНК может вести к апоптозу или к нерегулируемой пролиферации клеток и канцерогенезу. Древность возникновения репарационной системы, обнаруживаемой не только у эукариотов, но и у прокариотов и архей, свидетельствует о ее исключительной важности. Гены, кодирующие ее элементы, тем не менее, не являются суперконсервативными, в популяциях человека они полиморфны и представлены вариантами, различающимися по частоте и эффективности функционирования в различных этнических группах.

В процессах репарации ДНК различают не менее четырех важных направлений: репарация разрывов двойной нити (DSBR), репарация несоответствий (MMR), эксцизионная репарация нуклеотидов (NER) и оснований (BER). К последней относится, например, 8-оксогуанин-ДНК-гликозилаза человека (OGG1) (OMIM *601982). OGG1 (47кДа, 424 аминокислотных остатка) является ключевым ферментом, ответственным за экс-

цизию 8-оксогуанина – основного мутагенного поражения оснований ДНК, вызванного воздействием активных форм кислорода и его производных, например, при оксидативном стрессе.

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), из них 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 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 OGG1 ассоциируют риски развития многих видов рака: колоректального [2], желудка [3], мочевого пузыря [4], легкого [5], щитовидной железы [6], поджелудочной железы [7], рака молочной железы [8], яичника [9], простаты [10], острой [11] и хронической миелоидной лейкемии [12], а также болезни Альцгеймера [13], рассеянного склероза [14], возрастной катаракты [15], прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы [16], диабета 2-го типа [17], мужской инфертильности [18], повышенной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [19], вовлеченность в канцерогенез, тяжесть отравления пестицидами [20].

Ханты – коренной малочисленный народ Крайнего Севера России, вместе с манси и венграми образуют угорскую ветвь финно-угорской этнолингвистической семьи. Суммарная численность хантов по переписи 1989 г. составляла 22,5 тыс. человек. Они издавна селились по бассейну р. Оби и её притокам. До начала

XX века русские именовали хантов остяками, в самоназвании этой этнической группы можно встретить слова – ханти, хандэ, кантэк. В хантыйском языке выделяются три диалекта соответствующие трем этнографическим группам, дифференцирующимся по территориальному признаку на северную, южную и восточную. Эти категории имеют еще более дробные подразделения, называемые обычно по реке, в бассейне которой они живут.

Цель исследования: установление и анализ частот встречаемости вариантов гена эксцизионной репарации оснований ДНК *OGG1* в популяции восточных хантов и сопоставление характера распределения с распространенностью в других популяциях Земного шара.

Методы

В выборку для исследования популяции восточных хантов было включено 103 коренных жителя, постоянно проживающего в бассейнах рек Юган и Аган Сургутского района Ханты-Мансийского автономного округа (ХМАО). Принадлежность пробандов к этнической группе хантов идентифицировалась посредством анкетирования и помощи информаторов в изучаемых группах населения. Сбор биоматериала осуществлялся с получением информированного согласия на участие в исследовании от каждого обследуемого и заполнением бланков популяционно-генетического анкетирования как описано в предыдущей публикации [21]. Работа проводилась с соблюдением этических принципов.

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

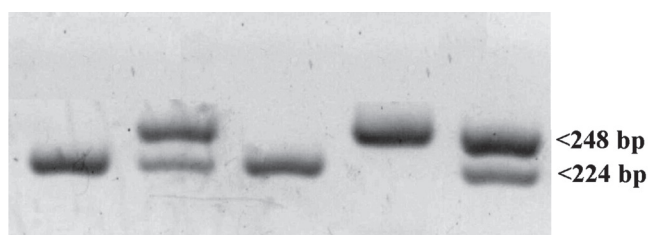


Рис. 1. Электрофореграмма идентификации амплифицированных фрагментов после обработки рестриктазой *MboI*, слева направо: 1 и 3 дорожка – GG (Cys/Cys), 2 и 5 – CG (Ser/Cys), 3 – CC (Ser/Ser) генотипы *OGG1*; справа указано соответствие их длин в п.н.

Fig. 1. EF Identification of *OGG1* genotypes. Amplified fragments cleaved by *MboI* restrictase, lanes from left to right: 1 and 3 – GG (Cys/Cys), 2 and 5 – CG (Ser/Cys), 3 – CC (Ser/Ser); fragment length indicated in b.p.

Генотипирование.

Анализ полиморфизма Ser326Cys (NC_000003.12:g.9757089C>G) (rs1052133) в экзоне 7 гена *OGG1* производился методом ARMS-PCR-RFLP (Система Амплификации Рефракторной Мутации – Полиморфизм Длин Рестрикционных Фрагментов).

Дизайн F-прайма (5'-CTGTTCACTGCCGACCTGCGCCGA-3') был выполнен с модификацией 23-го основания в составе 24-олигонуклеотида путем замены А на G 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 С1000 (BioRad) 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 *OGG1**977C (фракции длиной 224 и 24 п.н.) и *OGG1**977G (248 п.н.), осуществлялась в проходящем ультрафиолетовом свете (рис. 1).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica (StatSoft Inc.). Достоверность различий в распределении генотипов и аллелей определяли по величине критерия χ^2 . Для построения дендрограммы результатов кластеризации генетических межпопуляционных расстояний D_A по Нею [22] использовалась программа DISPAN (Tatsuya Ota и Университет шт. Пенсильвания, США; <http://homes.bio.psu.edu>).

Результаты и обсуждение

В таблице представлены результаты анализа rs1052133 гена *OGG1* в выборке восточных хантов, а также данные по распространенности этого полиморфизма среди населения в других регионах Земного шара.

В популяции хантов установлено наличие всех трех возможных генотипов изученного полиморфизма гена *OGG1*, их распределение соответствует равновес-

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

Table. The worldwide distribution of Ser326Cys alleles and genotypes of the *OGG1* gene.

Обозначение	Популяция, Страна	N	Аллель		Генотип			χ^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	22,53	1000G*
TWN	Китайцы Тайваня	730	0,393	0,607	0,171	0,444	0,385	54,58	[24]
CHS	Китайцы Хань (южный Китай)	105	0,424	0,576	0,200	0,448	0,352	20,46	1000G*
CHB	Китайцы Хань (Китай, Пекин)	103	0,442	0,558	0,165	0,553	0,282	23,07	1000G*
KOR	Корейцы	361	0,495	0,505	0,238	0,513	0,249	22,07	[25]
JPT	Японцы (Япония, Токио)	104	0,500	0,500	0,231	0,538	0,231	13,60	1000G*
KHV	Вьетнамцы (Вьетнам, Хошимин)	99	0,500	0,500	0,303	0,394	0,303	8,77	1000G*
PJL	Пенджабцы (Пакистан)	96	0,620	0,380	0,417	0,406	0,177	0,71	1000G*
PEL	Перуанцы (Перу, Лима)	85	0,635	0,365	0,388	0,494	0,118	3,01	1000G*
ITU	Индийцы Телугу	102	0,637	0,363	0,392	0,490	0,118	3,11	1000G*
BEV	Бенгалцы (Бангладеш)	86	0,645	0,355	0,384	0,523	0,093	4,89	1000G*
GIN	Индийцы Гуарати (США, Техас)	103	0,646	0,354	0,408	0,476	0,117	2,50	1000G*
CIN	Сидхи Ц.Индия	34	0,647	0,353	0,441	0,412	0,147	0,20	[26]
HNT	Ханты	103	0,660	0,340	0,476	0,369	0,155	Ref	Наши данные
MXL	Мексиканцы (США, Лос-Анжелес)	64	0,664	0,336	0,391	0,547	0,062	6,35	1000G*
ASA	Арабы Саудовской Аравии	386	0,666	0,334	0,464	0,404	0,132	0,60	[27]
STU	Тамилы (Великобритания)	102	0,672	0,328	0,471	0,402	0,127	0,43	1000G*
CLM	Колумбийцы (Колумбия)	94	0,681	0,319	0,457	0,447	0,096	2,14	1000G*
ABH	Абхазы	168	0,688	0,312	0,441	0,494	0,065	7,59	[28]
TUR	Турки Турция	127	0,701	0,299	0,496	0,409	0,095	2,02	[29]
NIN	Северная Индия	224	0,73	0,27	0,518	0,424	0,058	8,31	[30]
GBR	Британцы Англии и Шотландии	91	0,753	0,247	0,571	0,363	0,066	4,26	1000G*
CEU	Европеиды (США, Юта)	99	0,798	0,202	0,626	0,343	0,030	10,56	1000G*
EGT	Египтяне	50	0,800	0,200	0,640	0,320	0,040	5,75	[15]
FIN	Финны (Финляндия)	99	0,808	0,192	0,646	0,323	0,030	11,33	1000G*
IBS	Иберийцы (Испания)	107	0,808	0,192	0,636	0,346	0,019	13,92	1000G*
BRA	Бразильцы (Бразилия)	89	0,809	0,191	0,663	0,292	0,045	9,41	[31]
PUR	Пуэрториканцы (Пуэрто-Рико)	104	0,812	0,188	0,683	0,260	0,058	10,44	1000G*
LWK	Лухия (Кения)	99	0,813	0,187	0,677	0,273	0,051	10,34	1000G*
TSI	Тосканцы (Италия)	107	0,813	0,187	0,636	0,355	0,009	16,25	1000G*
IRN	Иранцы (Иран)	150	0,813	0,187	0,633	0,360	0,007	22,77	[32]
MSL	Менде (Сьера-Леоне)	85	0,818	0,182	0,682	0,271	0,047	10,01	1000G*
ESN	Эсан (Нигерия)	99	0,843	0,157	0,707	0,273	0,020	16,38	1000G*
ASW	Афроамериканцы (юг США)	61	0,844	0,156	0,689	0,311	0	12,96	1000G*
YRI	Йоруба (Нигерия)	108	0,852	0,148	0,722	0,259	0,019	18,92	1000G*
GWD	Гамбийцы - Мандинка	113	0,858	0,142	0,788	0,142	0,071	22,81	1000G*
ACB	Афро-Карибианцы (Барбадос)	96	0,880	0,120	0,792	0,177	0,031	22,53	1000G*

Примечание: *A global reference for human genetic variation, The 1000 Genomes Project Consortium [33], среди значений χ^2 жирным шрифтом выделены статистически достоверные отличия от Ref.

ному по Харди-Вайнбергу с некоторым дефицитом ($D = -0,177 \pm 0,085$) доли гетерозигот относительно ожидаемых значений.

Строки в таблице представлены в порядке возрастания частоты аллеля *С и убывания частоты аллеля *G. Частота аллеля *С в группе обследованных хантов составила $0,66 \pm 0,033$, а доля минорного аллеля *G достигла значения $0,34 \pm 0,033$. Эти частоты оказались близки к среднемировым значениям, позволяя поместить хантскую популяцию в середину таблицы мирового распределения. Данные таблицы свидетельствуют, что реже всего носителей аллеля *G (326Сус) можно встретить в негроидных популяциях Западной Африки и, вероятно, того же происхождения на Барбадосе и юге США, а максимум распространенности этой мутации приходится на Тайвань и юг Китая (Дайцы – Тай).

Результаты сравнения популяций на гетерогенность относительно референсной изученной популяции хантов также отражены в таблице. Статистически достоверная разница в распределении частот генотипов у хантов существует в отношении популяций китайцев, корейцев, японцев, вьетнамцев – с высоким носительством 326Сус и с мексиканца-

ми, абхазами, финнами, иберийцами, бразильцами, пуэрториканцами, лухия, тосканцами, иранцами, менде, эсан, афроамериканцами, йоруба, гамбийцами, афро-карибианцами – с низкой встречаемостью мутации.

Анализ данных таблицы показывает, что в распределении частот генотипов у хантов наблюдается сходство с популяциями самого различного географического расположения, в том числе значительно удаленными и разделенными океаном и высокогорными преградами, и свидетельствует скорее о случайном характере такого подобия. Поэтому исследование положения изучаемой выборки относительно других было ограничено сравнением с монголоидными и европеоидными популяциями, представляющими наибольший интерес.

Построенная дендрограмма генетических расстояний (рис. 2) демонстрирует расположение популяции хантов на «326Сус-низкочастотной» ветви, где ее ближайшими соседями оказываются популяции из Абхазии и Турции. Надежность узлов дендрограммы была оценена с помощью bootstrep теста [23], все значения равны 100.

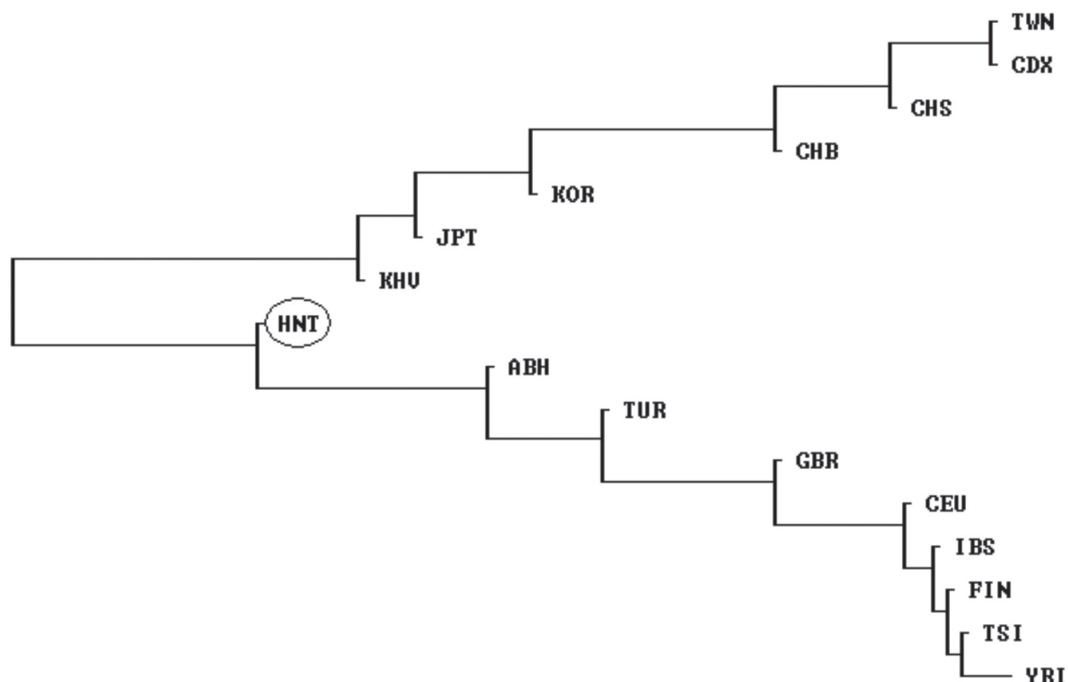


Рис. 2. Дендрограмма межпопуляционных генетических расстояний D_A по Нею[22]. Трехбуквенные обозначения популяций соответствуют индексации из таблицы.

Fig. 2. D_A genetic distances dendrogram by Nei [22]. The population indexes are the same as in the Table.

Ханты, селькупы и ненцы входят в западносибирскую группу популяций, для которой характерно повышение доли монголоидных черт по сравнению с другими представителями гетерогенной уральской расы [21].

Так как распространенность вариантов гена *OGGI* заметно различается между тремя большими расами, представлялось целесообразным вычислить соотношение европеоидной и монголоидной примесей у хантов, воспользовавшись формулой Бернштейна по изучению смешанных популяций: $c/(c+d)=(q_n-q_d)/(q_c-q_d)$ [34], где c – численность в популяции C , d – численность в популяции D , q_n – частота аллеля в смешанной популяции (в нашем случае у хантов), q_d – частота аллеля в исходной популяции D (средняя по европеоидам), q_c – частота аллеля в исходной популяции C (средняя по монголоидам). Вычислив средние величины частот аллеля *OGGI** C для популяций гипотетически исходных западно-евразийских и восточно-евразийских групп, мы получили для восточных хантов 60,7% монголоидного и 40,3% европеоидного компонентов. Эти величины приближаются к средним значениям западноевразийской примеси у хантов и манси, полученным при анализе по маркерам однородительского наследования (около 58,7-68,9% по данным мтДНК [35]). Изучение изменчивости митохондриального генома у хантов показало наличие как западно-, так и восточноевразийских гаплогрупп мтДНК в генофонде, что свидетельствует о смешанном происхождении хантыйской популяции [36].

Происхождение обского угорского населения Западной Сибири связывают с неолитической культурой аборигенного населения уральской языковой семьи, а также с пришлыми кочевыми племенами скифо-сарматской культуры. В эпоху средневековья существенное воздействие на них оказал тюркский этнический компонент, отмечаются следы тунгусского и кетского влияния. Восточные ханты локализуются в Среднем Приобье, включая притоки Югана, Агана, Салыма, Васюгана. Культура этой группы в большей степени, чем другие, сохраняет северосибирские черты. Археологические материалы свидетельствуют о сложности протохантыйских культур и наличии в них разных этнических элементов. Этногенез хантов продолжает оставаться проблемой, требующей дальнейших исследований.

Этническое происхождение пациентов может внести существенный вклад в отнесение некоторых вариантов молекулярно-генетической изменчивости к факторам риска подверженности заболеванию [8,37]. Противоречивость публикаций об ассоциациях гене-

тических маркеров с заболеваниями во многих случаях может быть обусловлена проведением исследований на этнически различающихся выборках. То, что определенный вариант гена взаимодействует с различающимися в разных популяциях пулом вариантов других генов, может предполагать этноспецифичность некоторых маркеров предрасположенности.

Вследствие вовлеченности генов репарации ДНК в патогенез различных заболеваний, их функционально значимые полиморфизмы принимают особо важное значение. Снижение эффективности репарации ДНК в комбинации с другими неблагоприятными факторами может существенно повышать оценки риска для таких факторов и предрасполагать к канцерогенезу [38]. 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. Особый интерес для оценки исследуемого полиморфизма гена репарации ДНК в отношении восприимчивости, патогенеза и фармакотерапии заболеваний могут представлять значительные различия в частотах встречаемости вариантов в различных этнических группах.

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 *OGGI* в популяции восточных хантов, оценено ее положение среди других популяций мирового населения в отношении распространенности функционально значимой мутации 326Cys. Частоты аллелей этого полиморфизма у хантов оказались близки к среднемировым значениям. Таким образом, данные настоящего исследования представляют новую популяционно-генетическую информацию, важную для выяснения характера распространенности мутации 326Ser>Cys в популяциях. Дальнейшее изучение генетического полиморфизма *OGGI* может способствовать выявлению особенностей специфических патологических состояний связанных с функционально значимым полиморфизмом гена *OGGI*, а также могут быть полезны для прояснения вопросов эволюционной истории этнических групп.

Литература

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Wei W., He X.F., Qin J.B. et al. Association between the OGG1 Ser-326Cys and APEX1 Asp148Glu polymorphisms and lung cancer risk: a meta-analysis. *Molecular biology reports*. 2012;39(12):11249-11262.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- García-Rodríguez 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.
- 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.
- 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.
- Спицына Н.Х., Макаров С.В., Бец Л.В. et al. Новая информация о генофонде восточных хантов. *Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология*. 2014;(4):101-106.
- Nei M., Tajima F., Tateno Y. Accuracy of estimated phylogenetic trees from molecular data. II. Gene frequency data. *Journal of molecular evolution*. 1983;19(2):153-170.
- Efron B. The jackknife, the bootstrap, and other resampling plans. *CBMS-NSF Regional conference series in applied mathematics*. 1982;38:27-36.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Макаров С.В., Квеквесири К.Б. Распространенность вариантов гена эксцизионной репарации оснований ДНК среди коренного населения Абхазии. *Медицинская генетика*. 2021;20(9):26-33.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Auton A., Brooks L.D., Durbin R.M. et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68-74.
- Neel G.J., Schull W.J. *Human Heredity*. University of Chicago Press. 1954. -361.
- Pimenoff V.N., Comas D., Palo J.U. et al. Northwest Siberian Khanty and Mansi in the junction of West and East Eurasian gene pools as revealed by uniparental markers. *Eur.J.Hum.Genet*. 2008;16(10):1254-1264.
- Naumova O.I., Khaiat S.S., Rychkov S.I. Mitochondrial DNA diversity in Kazym Khanty. *Genetika*. 2009;45(6):857-861.
- Макаров С.В., Карапетян М.К. К гипотезе о связи полиморфизма АВСС11 и опухоли молочной железы. Этнический аспект. *Медицинская генетика*. 2020;19(6):33-35.
- 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.

References

- 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.
- 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.
- 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.
- Smal M.P., Kuzhir T.D., Savina N.V. et al. BER gene polymorphisms associated with B keyB molecular events in bladder cancer. *Experimental oncology*. 2018;40(4):288-298.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Szafflik 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Spitsyna N.Kh., Makarov S.V., Bets L.V. et al. Novaja informacija o genofonde vostochnyh hantov [New information about gene pool of eastern Khants] *Vestnik Moskovskogo universiteta. Serija XXIII. Antropologija*. [Moscow University Anthropology Bulletin] 2014;(4):101-106. (In Russ.)
- Nei M., Tajima F., Tateno Y. Accuracy of estimated phylogenetic trees from molecular data. II. Gene frequency data. *Journal of molecular evolution*. 1983;19(2):153-170.
- Efron B. The jackknife, the bootstrap, and other resampling plans. *CBMS-NSF Regional conference series in applied mathematics*. 1982;38:27-36.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Makarov S.V., Kvekveskiri K.B. Rasprostranennost' variantov gena jekscizionnoj reparacii osnovanij DNK sredi korenogo naselenija Abhazii. [The prevalence of DNA base excision repair gene variants among the indigenous Abkhazian population] *Medicinskaja genetika [Medical genetics]* 2021;20(9):26-33. (In Russ.)
- 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.
- 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.
- 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.
- Hosseini S.M., Mohammadiasi 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.
- Auton A., Brooks L.D., Durbin R.M. et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68-74.
- Neel G.J., Schull W.J. *Human Heredity*. University of Chicago Press. 1954. -361.
- Pimenoff V.N., Comas D., Palo J.U. et al. Northwest Siberian Khanty and Mansi in the junction of West and East Eurasian gene pools as revealed by uniparental markers. *Eur.J.Hum.Genet*. 2008;16(10):1254-1264.
- Naumova O.I., Khaiat S.S., Rychkov S.I. Mitochondrial DNA diversity in Kazym Khanty. *Genetika*. 2009;45(6):857-861.
- Makarov S.V., Karapetian M.K. K gipoteze o svyazi 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.)
- 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.