

ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЙ ВАРИАНТ *rs293795 OGG1* КАК ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР РИСКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИЕ. В. Семикина, Ю. Э. Азарова[✉], С. А. Паничев, О. И. Басарева, Н. В. Джанчатова, Е. Ю. Алферова, А. В. Полоников

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

Диабетическая нефропатия (ДНФ) — грозное осложнение сахарного диабета 2-го типа (СД2), приводящее к ранней инвалидности и смертности от терминальной почечной недостаточности. В экспериментальных и клинических исследованиях показана ведущая роль индуцированных окислительным стрессом повреждений макромолекул, в том числе ДНК, в развитии и прогрессировании ДНФ на фоне гипергликемии. Восстановление этих повреждений служит сигналом для прекращения продолжающегося окислительного стресса. Ключевым ферментом репарации ДНК является 8-оксогуанин-ДНК-гликозилаза, кодируемая геном *OGG1*. Целью работы было провести анализ ассоциаций пяти полиморфных вариантов rs2072668, rs1052133, rs293795, rs2304277, rs6443265 гена *OGG1* с риском развития ДНФ у пациентов с СД2. В исследование включен 1461 пациент с СД2, у 577 из которых диагностирована ДНФ. Генотипирование ДНК выполнено методом полимеразно-цепной реакции в реальном времени с использованием аллель-специфичных флуоресцентно меченых зондов. Установлены ассоциации генотипа rs293795-G/G (OR = 1,97, 95% CI = 1,23–3,16; $p = 0,007$) и гаплотипа rs2072668C-rs1052133C-rs293795G-rs2304277G-rs6443265C (OR = 1,30, 95% CI = 1,06–1,60; $p = 0,012$) гена *OGG1* с предрасположенностью к ДНФ на фоне СД2. Кроме того, установлено шесть диглотипов *OGG1*, ассоциированных с повышенным риском ДНФ, и один диглотип, ассоциированный с пониженным риском ДНФ у пациентов с СД2. Таким образом, в проведенном исследовании представлены данные об ассоциации полиморфизма гена *OGG1* с ДНФ, что создает научный потенциал для дальнейших работ по изучению вклада нарушений системы репарации окислительных повреждений ДНК в развитие микрососудистых осложнений СД2.

Ключевые слова: ДНК-гликозилазы, репарация ДНК, *OGG1*, генетическая предрасположенность, методы генотипирования, ПЦР в реальном времени, сахарный диабет 2-го типа, диабетическая нефропатия

Финансирование: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 25-25-20072) и Министерства образования и науки Курской области (соглашение №241 от 19.05.2025).

Вклад авторов: Е. В. Семикина — генотипирование образцов ДНК, анализ полученных данных, написание текста; Ю. Э. Азарова — концепция и дизайн исследования, привлечение финансирования, сбор и обработка материалов, написание текста; С. А. Паничев — генотипирование образцов ДНК, внесение результатов генотипирования в базу данных; О. И. Басарева — отбор функционально значимых полиморфных вариантов гена *OGG1*, подбор праймеров и зондов для генотипирования SNP; Н. В. Джанчатова — генотипирование образцов ДНК; Е. Ю. Алферова — пробоподготовка: экстракция ДНК из крови, измерение концентрации и чистоты образцов ДНК; А. В. Полоников — анализ полученных данных, обзор литературы, редактирование.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Курского государственного медицинского университета (протокол № 1 от 20 января 2025 г.). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Юлия Эдуардовна Азарова
ул. Ямская, д. 18, г. Курск, 305041, Россия; azzzzar@yandex.ru

Статья получена: 21.11.2025 **Статья принята к печати:** 19.12.2025 **Опубликована онлайн:** 24.12.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.084

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

SINGLE NUCLEOTIDE VARIANT *rs293795 OGG1* AS A GENETIC RISK FACTOR FOR DIABETIC NEPHROPATHYSemikina EV, Azarova IE[✉], Panichev SA, Basareva OI, Dzhanchatova NV, Alferova EYu, AV Polonikov

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Diabetic nephropathy (DNP) is a serious complication of type 2 diabetes mellitus (T2DM), leading to early disability and mortality from end-stage renal failure. Experimental and clinical studies have shown the leading role of oxidative stress-induced damage to macromolecules, including DNA, in the development and progression of DNP against the background of hyperglycemia. On the contrary, repair of this damage serves as a signal to stop ongoing oxidative stress. The key enzyme in DNA repair is 8-oxoguanine DNA glycosylase, encoded by the *OGG1* gene. The aim of this study was to analyze the associations of five polymorphic variants rs2072668, rs1052133, rs293795, rs2304277, rs6443265 of the *OGG1* gene with the risk of developing DNP in patients with T2DM. The study included 1461 patients with type 2 diabetes, 577 of whom were diagnosed with DNP. DNA genotyping was performed using real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) with allele-specific fluorescent probes. Associations were established between the rs293795-G/G genotype (OR = 1.97, 95% CI = 1.23–3.16, $p = 0.007$) and the rs2072668C-rs1052133C-rs293795G-rs2304277G-rs6443265C haplotype (OR = 1.30, 95% CI = 1.06–1.60, $p = 0.012$) of the *OGG1* gene with a predisposition to DNP in patients with T2DM. In addition, 6 *OGG1* diplotypes associated with an increased risk of DNP and one diplotype associated with a reduced risk of DNP in patients with T2DM were identified. Thus, the study presents for the first time data on the association of the *OGG1* gene polymorphism with DNP, which creates a scientific foundation for further research on the contribution of disturbances in the DNA oxidative damage repair system to the development of microvascular complications of T2DM.

Keywords: DNA glycosylases, DNA repair, *OGG1*, genetic predisposition, genotyping methods, real-time PCR, type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy

Funding: the study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 25-25-20072) and the Ministry of Education and Science of the Kursk Region (agreement No. 241 dated May 19, 2025).

Author contribution: Semikina EV — genotyping of DNA samples, analysis of obtained data, writing of the text; Azarova EYu — concept and design of the study, fundraising, collection and processing of materials, writing of the text; Panichev SA — genotyping of DNA samples, entering genotyping results into the database; Basareva OI — selection of functionally significant polymorphic variants of the *OGG1* gene, selection of primers and probes for SNP genotyping; Dzhanchatova NV — genotyping of DNA samples; Alferova EYu — sample preparation: DNA extraction from blood, measurement of concentration and purity of DNA samples; Polonikov AV — analyzed the data, reviewed the literature, and made final edits. The authors approved the version for publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that any questions related to the accuracy and integrity of any part of it are properly reviewed and resolved.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Regional Ethics Committee at Kursk State Medical University (meeting minutes No. 1 dated January 20, 2025).

✉ **Correspondence should be addressed:** Iuliia E. Azarova
Yamskaya, 18, Kursk, 305041, Russia; Email: azzzzar@yandex.ru

Received: 21.11.2025 **Accepted:** 19.12.2025 **Published online:** 24.12.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.084

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является самой распространенной эндокринной патологией обмена веществ в мире [1]. За последние 20 лет число больных СД в мире увеличилось почти в 4 раза со 151 млн в 2000 г. до 589 млн человек в 2025 г. Более 8,2 млн больных СД2 проживают в Российской Федерации [2].

Известно, что СД2 — один из ведущих факторов риска развития мозгового инсульта и инфаркта миокарда, а также основная причина потери зрения, нетравматических ампутаций и развития терминальных стадий почечной недостаточности [3]. Диабетическая нефропатия (ДНФ) — это клинический синдром, характеризующийся постоянной альбуминурией и прогрессирующим снижением функции почек [4]. Механизмы развития ДНФ очень сложны, и, несмотря на десятилетия интенсивных исследований, патогенез этого осложнения до сих пор полностью не изучен [5–7]. Известно, что многочисленные пути и процессы, такие как окислительный стресс, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, митоген-активируемых протеинкиназ, образование конечных продуктов гликозилирования, избыточная продукция факторов роста соединительной ткани и провоспалительных цитокинов способствуют возникновению и прогрессированию поражения почек при СД2 [8].

Недавно проведенные генетические и биохимические исследования у людей и на животных подтвердили необходимость слаженной работы ферментов репарации для выживания клеток в условиях окислительного стресса [9–12]. Избыточная продукция активных форм кислорода на фоне перегрузки нутриентами у пациентов с избыточной массой тела и ожирением способна нанести значительный ущерб любым клеточным макромолекулам, особенно ДНК: подсчитано, что в среднем за 24 ч на одну клетку человеческого организма приходится 10 000 повреждений ДНК, причем окислительное повреждение ДНК превалирует [13]. Структуры всех четырех азотистых оснований ДНК восприимчивы к окислительному повреждению при воздействии активных форм кислорода, при этом идентифицировано более ста различных типов окислительных повреждений оснований, включая продукты с разрывом гетероциклов и образованием окисленных ароматических производных [14–15]. Изменение структуры азотистых оснований в результате окислительного повреждения меняет их способность образовывать водородные связи с основанием-партнером при синтезе комплементарной цепи, что служит основным источником мутаций и причиной нарушения экспрессии генов [16].

В большинстве случаев механизмы репарации ДНК, включая эксцизионную репарацию оснований, эксцизионную репарацию нуклеотидов, прямую реверсивную репарацию, репарацию ошибочных спариваний, гомологичную рекомбинацию, исправляют возникшее повреждение и поддерживают гомеостаз клетки [17]. Эксцизионная репарация оснований наиболее эффективна именно при восстановлении эндогенных окислительных повреждений пуринов или пиримидинов ДНК и протекает с использованием ДНК-гликозилаз, таких как *mutY* ДНК-гликозилаза *MUTYH*, *nth*-подобная ДНК-гликозилаза 1 *NTHL1*, 8-оксогуанин-ДНК-гликозилаза *OGG1* или *nei*-подобная ДНК-гликозилаза 1 *NEIL1*, распознающих aberrантное азотистое основание и вырезающих его [18].

Из четырех азотистых оснований ДНК гуанин чаще других подвергается окислению [19]. Фермент 8-оксогуанин-ДНК-гликозилаза *OGG1* обладает способностью удалять 8-оксогуанин и 2,6-диамино-4-гидрокси-5-N-

метилформаимидопиримидин, являясь частью сложной системы репарации окислительных повреждений гуанина в составе ДНК [20–21]. В экспериментальной работе показано снижение эффективности процессов репарации при СД2, что приводит к старению клеток, активации воспаления, и в конечном счете, к фиброзу почек и легких [22]. Генетически детерминированный дефект элиминации aberrантного гуанина у носителей *rs1052133* гена 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы ассоциируется с СД2 у американцев мексиканского происхождения [23] и японцев [24], однако в целом исследования роли генов репарации окислительных повреждений ДНК в развитии СД2 и его осложнений немногочисленны, противоречивы, не имеют системного охвата, выполнены на малых выборках и плохо воспроизводимы в репликативных исследованиях.

Цель настоящего исследования — провести анализ ассоциаций пяти полиморфных вариантов *rs2072668*, *rs1052133*, *rs293795*, *rs2304277*, *rs6443265* гена *OGG1* с риском развития ДНФ у пациентов с СД2.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Характеристика обследованных лиц

Исследование выполнено в соответствии с международными рекомендациями STREGA (STrengthening the REporting of Genetic Association Studies) на этнически гомогенной выборке (1461 человек) неродственных жителей Центральной России (преимущественно уроженцев Курской области) славянского происхождения. В исследование включен 1461 пациент с СД2 (486 мужчин и 975 женщин), получавший стационарное лечение в эндокринологическом отделении ОБУЗ Курской городской клинической больницы скорой медицинской помощи. Диагноз СД2 устанавливали на основе критериев ВОЗ [25]. Критерии включения в группу больных: наличие верифицированного врачом диагноза болезни, подтвержденного клиническими и лабораторно-инструментальными методами; возраст старше 35 лет, наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения из основной выборки: выраженная степень декомпенсации СД2 или кома; наличие иммуноопосредованного или идиопатического СД 1-го типа; наличие гестационного СД; наличие специфических типов СД, таких как MODY; заболевания экзокринной части поджелудочной железы — панкреатит, травма или панкреатэктомия, опухоли поджелудочной железы; муковисцидоз, гемохроматоз, фиброкалькулезная панкреатопатия; эндокринопатии (акромегалия, синдром Кушинга, глюкагонома, феохромоцитома, гипертиреоз, соматостатинома, альдостерома); наследственные болезни, сочетающиеся с СД (синдром Дауна, атаксия Фридрейха, хорея Гентингтона, синдром Клайнфельтера, синдром Лоренса-Муна-Бидля, миотоническая дистрофия, порфирия, синдром Прадера-Вилли, синдром Тернера); факт манифестации заболевания в возрасте до 35 лет; отсутствие письменного информированного согласия на участие в проекте. У 577 больных СД2 (110 мужчин и 467 женщин) была диагностирована ДНФ. Клинико-лабораторные характеристики участников исследования представлены в табл. 1.

Пациенты с ДНФ имели более высокие значения индекса массы тела, глюкозы крови натощак и более длительный стаж СД2. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле CKD-EPI, в этой группе

Таблица 1. Демографические, клинические и биохимические характеристики пациентов с СД2

Базовые характеристики	Пациенты с СД2 без ДНФ <i>n</i> = 884	Пациенты с СД2 с ДНФ <i>n</i> = 577	<i>p</i>
Возраст, среднее значение ± SD	58,88 ± 10,31	66,21 ± 8,54	< 0,0001
Мужчины, <i>n</i> (%)	376 (42,5)	110 (19,1)	< 0,0001
Женщины, <i>n</i> (%)	508 (57,5)	467 (80,9)	
Индекс массы тела (кг/м ²), среднее значение ± SD	31,65 ± 6,87	33,18 ± 6,30	< 0,0001
Длительность диабета, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	7,0 (2,0; 12,0)	11,0 (6,0; 17,0)	< 0,0001
HbA1C (%), Ме (Q ₁ ; Q ₃)	9,0 (7,7; 10,5)	9,2 (7,8; 11,0)	0,09
Глюкоза крови натощак (ммоль/л), Ме (Q ₁ ; Q ₃)	12,0 (9,5; 15,0)	12,6 (10,0; 15,9)	0,026
Общий холестерин (ммоль/л), Ме (Q ₁ ; Q ₃)	5,02 (4,18; 5,90)	5,24 (4,33; 6,31)	0,0047
ЛНП (ммоль/л), Ме (Q ₁ ; Q ₃)	3,17 (2,50; 4,11)	3,10 (2,40; 4,07)	0,51
ЛВП (ммоль/л), Ме (Q ₁ ; Q ₃)	0,84 (0,72; 1,03)	0,85 (0,74; 1,03)	0,18
Триацилглицеролы (ммоль/л), Ме (Q ₁ ; Q ₃)	2,12 (1,54; 2,82)	2,25 (1,55; 3,10)	0,14
СКФ, мл/мин/1,72м ² , Ме (Q ₁ ; Q ₃)	73,7 (65,0; 83,6)	48,47 (43,0; 54,1)	< 0,0001

Примечание: Ме (Q₁; Q₃) — медиана, первый и третий квартили; СКФ — скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI); ЛНП — липопротеины низкой плотности; ЛВП — липопротеины высокой плотности.

больных была значимо ниже, чем у пациентов с СД2, не страдающих ДНФ (*p* < 0,0001).

Выделение ДНК и генотипирование

У всех участников исследования проводили забор 5 мл венозной крови натощак в вакуумные пробирки Vacuette с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Геномную ДНК 1461 образца крови пациентов с СД2 из биобанка НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии КГМУ выделяли колоночным методом с использованием наборов реагентов Biolabmix (Россия). Качество выделенной ДНК оценивали по степени чистоты и концентрации раствора на спектрофотометре NanoDrop (Thermo Fisher Scientific, США). Все анализируемые образцы ДНК были разведены деионизированной водой до концентрации 10 нг/мкл при A260/280 = 1,5–2,0.

Отбор однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в гене ДНК-гликозилазы *OGG1* проводили с использованием геномного браузера Ensembl (<https://www.ensembl.org/index.html>) и биоинформатических инструментов веб-сервера SNPinfo (<https://snpinform.niehs.nih.gov/>), включая GenePipe, FuncPred и TagSNP, ресурса atSNP (<http://atsnp.biostat.wisc.edu/>) и на основании оценки гаплотипической структуры гена (отбор tagSNPs, *r*² ≥ 0,8), частоты минорного аллеля (MAF > 5%) в европейских популяциях проекта HapMap, параметров, необходимых для наиболее полного охвата вариативности гена и включения функционально значимых полиморфных локусов, имеющих регуляторный потенциал и способных влиять на связывание транскрипционных факторов и микроРНК, сплайсинг и/или активность белкового продукта гена *OGG1*. Все пять отобранных вариантов rs2072668, rs1052133, rs293795, rs2304277, rs6443265 влияли на аффинность транскрипционных факторов в соответствующих участках ДНК, rs1052133 и rs293795 расположены в сайтах связывания микроРНК. SNP rs2072668 (C>G) является вариантом сплайсинга полипиримидинового тракта, rs1052133 (C>G) — миссенс-вариант, приводящий к замене серина на цистеин в 326 положении белка, rs293795 (A>G) и rs6443265 (T>C) расположены в интронах гена *OGG1*, rs2304277 (G>A) — в некодирующем транскрипт экзоне *OGG1*.

Для дизайна праймеров использовали программу Primer3web version 4.1.0 (<https://primer3.ut.ee/>).

Последовательности аллель-специфичных флуоресцентно меченых зондов были подобраны на основе нуклеотидной последовательности гена *OGG1* (https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Sequence?db=core;g=ENSG00000114026;r=3:9749944-9788219). Праймеры и зонды, представленные в табл. 2, синтезированы компанией «Синтол» (Россия).

Общий объем реакционной смеси составил 14,25 мкл. При этом к 1 мкл раствора ДНК с концентрацией 10 нг/мкл добавляли 13,25 мкл смеси ПЦР, содержащей 9,4 мкл ddH₂O, 1,3 мкл раствора MgCl₂ («Евроген», Россия; массовая концентрация 2,5%), 1,3 мкл ПЦР-буфера («Биолабмикс», Россия), 0,2 мкл смеси дНТФ («Евроген», Россия; концентрация 2 ммоль/л), 0,05 мкл раствора прямого и обратного праймера (концентрация 100 пкмоль/мкл), 0,025 мкл раствора каждого TaqMan-зонда (концентрация 100 пкмоль/мкл) и 0,11 мкл Taq ДНК-полимеразы («Биолабмикс», Россия) с горячим стартом (концентрация 5 Ед/мкл). ПЦР проводили с помощью прибора CFX96 Real-Time System (Bio-Rad, США) при следующем режиме: 10 мин при 95 °C, амплификация 38 циклов, включающая 15 с при 95 °C, 30 с при *t* = 53 °C и 60 с при подобранной экспериментально температуре отжига, индивидуальной для каждого SNP (табл. 2).

Идентификацию референсного и минорного аллелей изучаемых SNP проводили на основании сравнения интенсивности флуоресценции красителей FAM и ROX соответственно. Анализ результатов генотипирования проводили с помощью программного обеспечения для амплификатора CFX96 Real-Time System (Bio-Rad, США) версии Bio-Rad CFX Manager 2.1, которое представляет результаты генотипирования в виде распределения аллелей. На рис. 1 представлен пример детекции генотипов по локусу rs2304277 гена *OGG1*: генотипы rs2304277-G/G показаны оранжевым цветом, генотипы rs2304277-G/A — зеленым, генотипы rs2304277-A/A — синим цветом, черным ромбом показан отрицательный контроль.

Концентрации глюкозы, гликированного гемоглобина, креатинина, триглицеридов, общего холестерина и его подфракций определяли наборами фирмы «Диакон-ДС» на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Clima MC-15 (RAL, Испания). Для функционального аннотирования вариантов ДНК использовали онлайн-ресурсы GTEx Portal (<https://www.gtexportal.org/home/>), atSNP (<http://atsnp.biostat.wisc.edu/>), Gene Ontology

Таблица 2. Последовательности праймеров и аллель-специфичных флуоресцентных зондов для генотипирования методом ПЦР в реальном времени

Ген	SNP	Олигонуклеотид	Последовательность праймера/зонда	<i>t</i> отжига при ПЦР
OGG1	rs2072668 C>G	F	5'-ACAGTAACCCCAGAGTGAAGG-3'	55 °C
		R	5'-CCTGGGGCTTGTCTAGGG-3'	
		FAM	5'-FAM-CCACAAGGGCTCATTG-RTQ1-3'	
		ROX	5'-ROX-CCACAAGGGCTCATTG-BHQ-3'	
	rs1052133 C>G	F	5'-CTAGTCTCACCAGCCCTGAC-3'	56 °C
		R	5'-GTGCCCCATCTAGCCTTCC-3'	
		FAM	5'-FAM-CCGACCTGCGCCAATG-RTQ1-3'	
		ROX	5'-ROX-CCGACCTGCGCCAATG-BHQ-3'	
	rs293795 A>G	F	5'-AGACAGCGCTAAGGATGGTT-3'	56 °C
		R	5'-CTCCCCCTCCCTCCCTGAA-3'	
		FAM	5'-FAM-TGAGGAGTGGTAGGGAA-RTQ1-3'	
		ROX	5'-ROX-TGAGGAGTGGTAGGGAG-BHQ-3'	
	rs2304277 G>A	F	5'-TCTGGAATAGAGAAGGTGTTGGG-3'	56 °C
		R	5'-GGACTCCTCCCCATCCCTA-3'	
		FAM	5'-FAM-AGTTACTGTGTGCCAG-RTQ1-3'	
		ROX	5'-ROX-AGTTACTGTGTGCCAA-BHQ-3'	
	rs6443265 T>C	F	5'-AGAGACTTGTTCGGTTGCT-3'	54 °C
		R	5'-GGGAATCCATCACAGTGCCT-3'	
		FAM	5'-FAM-ATGTACCTATACCTT-RTQ1-3'	
		ROX	5'-ROX-ATGTACCTATACCTC-BHQ-3'	

Примечание: F — прямой праймер, R — обратный праймер, FAM — референсный аллель-специфичный флуоресцентно меченый зонд, ROX — минорный аллель-специфичный флуоресцентно меченый зонд.

Resource (<https://geneontology.org/>), mQTLdb (<https://www.mqtlbd.org/>) и VannoPortal (<http://www.mulinlab.org/vportal/index.html>).

Статистическая обработка данных

Анализ ассоциаций изучаемых SNP и гаплотипов с риском ДНФ выполняли методом логистической регрессии с поправкой на пол, возраст и ИМТ с помощью программы SNPStats [26], анализ ассоциаций диплотипов *OGG1* с ДНФ, а также расчет количественных показателей проводили с помощью программы STATISTICA v10.0. (StatSoft, США). Ассоциацию считали значимой при $p < 0,05$. Для проверки нормальности распределения биохимических показателей использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Переменные, имеющие нормальное распределение, были описаны с использованием среднего значения и стандартного отклонения. В качестве теста статистической значимости использовали тест Стьюдента. Показатели с ненормальным распределением описывали с использованием медианы (Median), первого (Q_1) и третьего (Q_3) квартилей, в виде: Median [Q_1 ; Q_3]. В качестве теста статистической значимости в таких случаях применяли критерий Манна-Уитни. Обнаруженные отличия групп считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследованные SNP находились в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Результаты анализа ассоциаций полиморфных вариантов гена *OGG1* с ДНФ представлены в табл. 3. Генотип rs293795-G/G (OR = 1,97, 95% CI = 1,23-3,16, $p = 0,007$) *OGG1* ассоциировался с повышенным риском ДНФ на фоне СД2 независимо от пола, возраста и индекса массы тела пациентов.

На следующем этапе был выполнен анализ ассоциаций парных комбинаций генотипов (диплотипов) *OGG1* с предрасположенностью к ДНФ, статистически значимые результаты которого представлены в табл. 4.

Установлено, что носительство генотипа G/G rs293795 ассоциировалось с повышенным риском ДНФ в сочетании с генотипами rs2072668-C/C (OR = 1,68, 95% CI = 1,10-2,56, $p = 0,015$), rs1052133-C/C (OR = 1,64, 95% CI = 1,07-2,51, $p = 0,021$), rs2304277-G/G (OR = 1,68, 95% CI = 1,10-2,56, $p = 0,015$) и rs6443265-C/C (OR = 1,64, 95% CI = 1,06-2,54, $p = 0,025$). Гетерозиготный генотип rs293795-A/G также детерминировал риск ДНФ в комбинации с генотипами rs2072668-C/G (OR = 1,48, 95% CI = 1,06-2,08, $p = 0,022$) и rs1052133-C/G (OR = 1,42, 95% CI = 1,01-1,99, $p = 0,043$), тогда как сочетание гомозиготного по референсному аллелю генотипа rs293795-A/A с генотипом rs6443265-T/C обладало протективным эффектом в отношении ДНФ: OR = 0,67, 95% CI = 0,49-0,92, $p = 0,013$ (табл. 4).

Анализ неравновесия по сцеплению (LD) изучаемых локусов гена *OGG1* (табл. 5) показал, что rs293795 находился в положительном неравновесии по сцеплению с rs6443265 ($D = 0,1561$, $D' = 0,9541$, $p < 2 \times 10^{-16}$). В то же время rs293795 находился в отрицательном неравновесии по сцеплению с rs2072668 ($D = -0,0514$, $D' = 0,9990$, $p < 2 \times 10^{-16}$), rs1052133 ($D = -0,0512$, $D' = 0,9989$, $p < 2 \times 10^{-16}$) и с rs2304277 ($D = -0,0406$, $D' = 0,9982$, $p < 2 \times 10^{-16}$).

Гаплотипический анализ гена *OGG1* позволил выявить пять частых гаплотипов (табл. 6). Гаплотип H2 rs2072668C-rs1052133C-rs293795G-rs2304277G-rs6443265C, имеющий в своем составе минорный аллель rs293795-G, ассоциировался с повышенным риском ДНФ: OR = 1,30, 95% CI = 1,06-1,60, $p = 0,012$.

Кроме того, были установлены 12 редких гаплотипов *OGG1* с частотой менее 1%: H6 CCGGT, H7 GGAGC, H8 GGAAC, H9 GCAAT, H10 CGAGC, H11 CCGAT, H12 GCAGT,

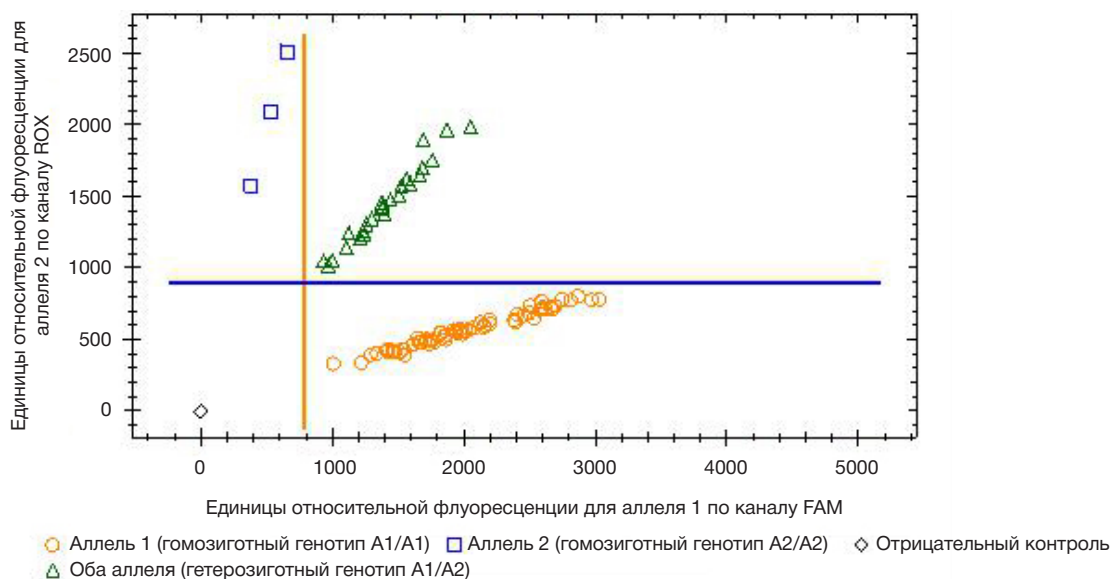


Рис. 1. Распределение генотипов по локусу rs2304277 гена OGG1

H13 CGAAT, H14 GGGGT, H15 CCGAC, H16 CCAAC и H17 CGGAC, которые (графа «редкие» в табл. 6) на риск ДНФ при СД2 не влияли ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Восстановление окисленных азотистых оснований ДНК в первую очередь осуществляется посредством пути эксцизионной репарации оснований [18]. Из-за разнообразия размеров и форм повреждений ДНК, вызванных окислительным стрессом, для поддержания геномной стабильности и борьбы с различными модификациями оснований развился разнообразный набор ДНК-гликозилаз. На основе их структурных характеристик ДНК-гликозилазы делят на четыре суперсемейства: 1) урацил-ДНК-гликозилазы (UDG, SMUG1, TDG); 2) гликозилазы спираль-шпилька-спираль (HhH) — NTHL1,

OGG1 и MUTYH; 3) 3-метил-пуриновые гликозилазы (MPG); 4) гликозилазы, подобные эндонуклеазе VIII (NEIL) — NEIL1, NEIL2 и NEIL3 [27].

Фермент OGG1 относится ко второму семейству, является β -элиминирующей бифункциональной ДНК-гликозилазой, поскольку обладает и гликозилазной, и лиазной активностью и отвечает за удаление окисленной формой гуанина 8-оксо-7,8-дигидро-2'-дезоксигуанозина (8-охоG) [28]. Образующийся в результате апуриновый (AP) сайт распознается AP-эндонуклеазой APEX1, инициирующей репарацию путем расщепления сахарофосфатного остова. ДНК-полимераза бета POLB заполняет пробел и, образуя комплекс с белком XRCC1 и ДНК-лигазой 3 LIG3, вставляет нужное комплементарное основание в AP-сайт [9].

Нарушения описанного процесса репарации усугубляют метаболические нарушения, развивающиеся при окислительном стрессе в условиях хронической

Таблица 3. Ассоциации полиморфных вариантов гена OGG1 с риском развития ДНФ у пациентов с СД2

SNP ID гена OGG1	Генотип	Частоты генотипов пациентов с СД2		OR ² (95% CI)	P ³
		без ДНФ n (%) ¹	с ДНФ n (%) ¹		
rs2072668 C>G	C/C	561 (63,7%)	350 (63%)	1,00	0,69
	C/G	274 (31,1%)	184 (33,1%)	1,05 (0,82–1,34)	
	G/G	46 (5,2%)	22 (4%)	0,81 (0,45–1,44)	
rs1052133 C>G	C/C	557 (63,4%)	350 (63,1%)	1,00	0,83
	C/G	278 (31,7%)	185 (33,3%)	1,01 (0,78–1,29)	
	G/G	43 (4,9%)	20 (3,6%)	0,83 (0,46–1,53)	
rs293795 A>G	A/A	517 (59%)	288 (51,8%)	1,00	0,007
	A/G	314 (35,8%)	220 (39,6%)	1,28 (1,00–1,63)	
	G/G	45 (5,1%)	48 (8,6%)	1,97 (1,23–3,16)	
rs2304277 G>A	G/G	619 (70,3%)	399 (71,8%)	1,00	0,68
	G/A	228 (25,9%)	140 (25,2%)	0,90 (0,69–1,18)	
	A/A	33 (3,8%)	17 (3,1%)	0,83 (0,43–1,62)	
rs6443265 T>C	T/T	374 (42,5%)	227 (40,8%)	1,00	0,31
	T/C	415 (47,2%)	258 (46,4%)	1,04 (0,81–1,33)	
	C/C	90 (10,2%)	71 (12,8%)	1,35 (0,92–1,99)	

Примечание: ¹ — абсолютное число и процент лиц с определенным генотипом; ² — отношение шансов и 95%-й доверительный интервал ассоциации SNP с фенотипом с поправкой на пол, возраст и ИМТ; ³ — уровень значимости ассоциации по кодоминантной модели с поправкой на пол, возраст и ИМТ.

Таблица 4. Статистически значимые ассоциации диглотипов гена *OGG1* с риском развития ДНФ у пациентов с СД2

Комбинации генотипов	Больные СД2 с ДНФ ¹		Больные СД2 без ДНФ ¹		<i>P</i> ²	OR (95% CI) ³
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
rs293795-G/G × rs2072668-C/C	48	8,35	45	5,14	0,015	1,68 (1,10–2,56)
rs293795-G/G × rs1052133-C/C	47	8,19	45	5,15	0,021	1,64 (1,07–2,51)
rs293795-G/G × rs2304277-G/G	48	8,35	45	5,14	0,015	1,68 (1,10–2,56)
rs293795-G/G × rs6443265-C/C	44	7,65	42	4,81	0,025	1,64 (1,06–2,54)
rs293795-A/G × rs2072668-C/G	72	12,52	77	8,8	0,022	1,48 (1,06–2,08)
rs293795-A/G × rs1052133-C/G	71	12,37	79	9,05	0,043	1,42 (1,01–1,99)
rs293795-A/A × rs6443265-T/C	67	11,65	143	16,36	0,013	0,67 (0,49–0,92)

Примечание: ¹ — абсолютное число и процент лиц с определенным генотипом; ² — уровень значимости; ³ — отношение шансов и 95%-й доверительный интервал. Подчеркиванием показаны минорные аллели.

гипергликемии и способствуют гибели клеток. Так, при иммуногистохимическом исследовании аутопсийного материала поджелудочной железы пациентов с СД2 выявлено, что снижение объемной плотности бета-клеток значимо коррелировало именно с маркерами окислительного повреждения ДНК — 8-oxodG и фосфорилированным по 139-му остатку серина гистонам γH2AX, тогда как ассоциации с маркерами стресса эндоплазматического ретикулума C/EBP-β и нарушения аутофагии P62 отсутствовали [29–30]. Опасность накопления 8-oxoG состоит в том, что он может образовывать пару с цитозином аналогично гуанину, в то время как вращение вокруг его N-гликозидной связи делает возможным образование пары с аденином [31]. Стабильность син-конформации 8-oxoG в дуплексной ДНК приводит к увеличению трансверсионных мутаций G:C → T:A во время последующих раундов репликации. Другое окислительное повреждение гуанина, а именно 2,6-диамино-4-гидрокси-5-формамидопиримидин (ФаруГ), возникает в результате фрагментации имидазольного кольца пурина и чаще, чем 8-oxoG, приводит к трансверсии G:C → T:A [32–33]. Обращает на себя внимание факт влияния проокислительного статуса клетки на экспрессию ДНК-гликозилаз: перекись водорода снижает экспрессию *OGG1*, тогда как N-ацетилцистеин снижает количество продукта окисления 8-oxodG и увеличивает экспрессию фермента *OGG1* [34–36].

Согласно клиническим и экспериментальным исследованиям, loss-of-function однонуклеотидные варианты гена *OGG1* связаны со снижением генетической стабильности и высоким риском канцерогенеза [21]. В частности, rs1052133 ассоциируется с предрасположенностью к хроническому миелоидному лейкозу [37], rs1052133 и rs2072668 — к раку молочной железы [38–39], rs2304277 — к

раку яичников [40]. Полиморфный вариант rs1052133 гена *OGG1* ассоциируется с СД2 у американцев мексиканского происхождения [23] и японцев [24]. Дефицит *OGG1* у мышей приводит к ожирению, жировому гепатозу, нарушенной толерантности к глюкозе и метаболической дисфункции [41].

Нам не удалось найти данные о вовлеченности rs2072668, rs293795, rs2304277, rs6443265 *OGG1* в развитие сахарного диабета и его осложнений в литературе. Выполненное нами исследование установило ассоциации генотипа rs293795-G/G, семи диглотипов rs293795-G/G × rs2072668-C/C, rs293795-G/G × rs1052133-C/C, rs293795-G/G × rs2304277-G/G, rs293795-G/G × rs6443265-C/C, rs293795-A/G × rs2072668-C/G, rs293795-A/G × rs1052133-C/G, rs293795-A/A × rs6443265-T/C и гаплотипа rs2072668C-rs1052133C-rs293795G-rs2304277G-rs6443265C гена *OGG1* с предрасположенностью к ДНФ на фоне СД2. Повышенный риск ДНФ был связан с носительством минорного аллеля rs293795-G, который по данным транскриптомного анализа GTEx Portal ассоциируется со снижением экспрессии гена *OGG1* (<https://www.gtexportal.org/home/>). Анализ аффинности транскрипционных факторов в участках SNP (<http://atsnp.biostat.wisc.edu/>) показал, что аллель G rs293795 формирует сайты связывания для 25 белков: BCL (*p* = 0,0021), BHLHE40 (*p* = 0,0045), CACBP (*p* = 0,0014), CHD2 (*p* < 0,0001), E2F1 (*p* = 0,0046), EGR (*p* = 0,0018), EGR1 (*p* = 0,0088), ELF1 (*p* = 0,0012), MAZ (*p* = 0,0081), MEIS1 (*p* = 0,0055), MYC (*p* = 0,0000029), NFE2 (*p* < 0,0001), PLAG1 (*p* = 0,0006), RAD21 (*p* = 0,0068), REST (*p* < 0,0001), SREBF (*p* = 0,002), TATA (*p* = 0,0077), TBX20 (*p* = 0,0069), TFAP2 (*p* = 0,0091), TLX1:NFC (*p* = 0,0061), WT1 (*p* = 0,0021), YY1 (*p* = 0,0032), ZNF219 (*p* = 0,00043), ZNF740 (*p* = 0,0056), ZNF784 (*p* = 0,0026). Общие термины генных онтологий перечисленных транскрипционных факторов (The Gene

Таблица 5. Анализ неравновесия по сцеплению изучаемых локусов гена *OGG1*

SNP	rs2072668	rs1052133	rs293795	rs2304277	rs6443265
rs2072668	–	0,1613	–0,0514	0,1275	–0,0665
	–	0,9898	0,9990	0,9854	0,9373
rs1052133	–	–	–0,0512	0,1263	–0,065
	–	–	0,9989	0,9758	0,9206
rs293795	–	–	–	–0,0406	0,1561
	–	–	–	0,9982	0,9541
rs2304277	–	–	–	–	–0,0527
	–	–	–	–	0,9402

Примечание: в серых ячейках приведены показатели D, в белых — D'; *p* < 2 × 10^{–16}.

Таблица 6. Анализ ассоциаций гаплотипов *OGG1* с риском ДНФ у пациентов с СД2

SNPs	rs2072668	rs1052133	rs293795	rs2304277	rs6443265	Частота гаплотипов у пациентов с СД2		OR ² (95% CI)	p^3
						без ДНФ	с ДНФ		
<i>H1</i>	C	C	A	G	T	0,4522	0,4378	1	–
<i>H2</i>	C	C	G	G	C	0,2231	0,2676	1,30 (1,06–1,60)	0,012
<i>H3</i>	G	G	A	A	T	0,1609	0,1497	0,99 (0,78–1,26)	0,93
<i>H4</i>	C	C	A	G	C	0,1079	0,08	0,80 (0,58–1,10)	0,17
<i>H5</i>	G	G	A	G	T	0,0384	0,0443	1,29 (0,85–1,96)	0,24
<i>редкие</i>	*	*	*	*	*	0,0063	0,0073	1,04 (0,52–2,08)	0,91
Общий $p = 0,028$									

Примечание: ¹ — гаплотип; ² — отношение шансов и 95%-й доверительный интервал ассоциации гаплотипа с фенотипом с поправкой на пол, возраст и ИМТ; ³ — уровень значимости ассоциации с поправкой на пол, возраст и ИМТ.

Ontology Resource <https://geneontology.org/> — регуляция пролиферации мезангиальных клеток метанефральных клубочков ($p = 8,97 \times 10^{-7}$), положительная регуляция пролиферации клеток, участвующих в развитии почек ($p = 3,22 \times 10^{-5}$), и отрицательная регуляция экспрессии генов посредством метилирования CpG-островков ($p = 1,07 \times 10^{-4}$). Ассоциация аллеля rs293795-G с гиперметилированием CpG-островков гена *OGG1* (т. е. с низкой транскрипционной активностью гена) у взрослых установлена и в метиломном анализе, результаты которого депонированы в онлайн-базе mQTLdb [42].

По данным проекта VannoPortal (<http://www.mulinlab.org/vportal/index.html>) в ткани почек rs293795 служит маркером модификации гистона H3K36me3, участвующей в ответе на повреждения ДНК и сохраняющей репрессивный статус хроматина независимо от ацетилирования гистонов [43]. Другая важная роль H3K36me3 в экспрессии генов заключается в регуляции сплайсинга РНК [44], для чего H3K36me3 образует адаптерную систему с геном MRG15, привлекая таким образом белок, связывающий полипиримидиновый тракт регулятора сплайсинга PTB [45].

ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о вовлеченности полиморфизма гена репарации окислительных повреждений ДНК 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы в развитие диабетической нефропатии у пациентов с СД2. Данные функционального аннотирования ассоциированного с повышенным риском ДНФ полиморфного варианта rs293795 в совокупности указывают на специфичное для ткани почек снижение функции фермента *OGG1* у носителей минорного аллеля rs293795-G, что в условиях повышенной нагрузки на систему репарации при гипергликемии и окислительном стрессе может способствовать классическим структурным и функциональным повреждениям сосудов и клубочков, характерным для ДНФ. Проведение дальнейших исследований, в том числе на «животных» моделях СД2, позволит дать системную оценку роли генов ДНК-гликозилаз в инициации и прогрессировании диабетической болезни почек и сформировать тем самым более глубокое понимание патогенеза этого микрососудистого осложнения сахарного диабета.

Литература

1. Reed J, Bain S, Kanamarlapudi V. A Review of Current Trends with Type 2 Diabetes Epidemiology, Aetiology, Pathogenesis, Treatments and Future Perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021; 14: 3567–602. PMID: 34413662. DOI: 10.2147/DMSO.S319895.
2. Duncan BB, Magliano DJ, Boyko EJ. IDF diabetes atlas 11th edition 2025: global prevalence and projections for 2050. *Nephrol Dial Transplant*. 2025. DOI: 10.1093/ndt/gfaf177.
3. Gregg EW, Sattar N, Ali MK. The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4 (6): 537–47. PMID: 27156051. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30010-9.
4. Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes Obes Metab*. 2020; Suppl 1: 3–15. PMID: 32267079. DOI: 10.1111/dom.14007.
5. Kopel J, Pena-Hernandez C, Nugent K. Evolving spectrum of diabetic nephropathy. *World J Diabetes*. 2019; 10: 269–79. DOI: 10.4239/wjdv10i5.269.
6. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *BioMed Res Int*. 2021; 2021: 16740. DOI: 10.1155/2021/1497449.
7. Azarova I, Klyosova E, Polonikov A. Single Nucleotide Polymorphisms of the RAC1 Gene as Novel Susceptibility Markers for Neuropathy and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes. *Biomedicines*. 2023; 11 (3): 981. PMID: 36979960. DOI: 10.3390/biomedicines11030981.
8. Gallagher H, Suckling RJ. Diabetic nephropathy: where are we on the journey from pathophysiology to treatment? *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18 (7): 641–7. PMID: 26743887. DOI: 10.1111/dom.12630.
9. Grindel A, Guggenberger B, Eichberger L, Pöppelmeyer C, Gschäider M, Tosevska A et al. Oxidative Stress, DNA Damage and DNA Repair in Female Patients with Diabetes Mellitus Type 2. *PLoS One*. 2016; 11 (9): e0162082. PMID: 27598300. DOI: 10.1371/journal.pone.0162082.
10. Barnes RP, Fouquerel E, Opresko PL. The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis. *Mech Ageing Dev*. 2019; 177: 37–45. PMID: 29604323. DOI: 10.1016/j.mad.2018.03.013.
11. González-Quiroz M, Blondel A, Sagredo A, Hetz C, Chevet E, Pedoux R. When Endoplasmic Reticulum Proteostasis Meets the DNA Damage Response. *Trends Cell Biol*. 2020; 30 (11): 881–91. PMID: 33036871. DOI: 10.1016/j.tcb.2020.09.002.
12. Eguchi N, Vaziri ND, Dafoe DC, Ichii H. The Role of Oxidative Stress in Pancreatic — Cell Dysfunction in Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (4): 1509. PMID: 33546200. DOI: 10.3390/ijms22041509.
13. Uphoff S, Lord ND, Okumus B, Potvin-Trottier L, Sherratt DJ, Paulsson J. Stochastic activation of a DNA damage response causes cell-to-cell mutation rate variation. *Science*. 2016; 351 (6277): 1094–7. DOI: 10.1126/science.aac9786.
14. Gu S, Li J, Li S, Cao J, Bu J, Ren Y, et al. Efficient replacement of long DNA fragments via non-homologous end joining at non-coding regions. *J Mol Cell Biol*. 2021; 13 (1): 75–77. DOI: 10.1093/jmcb/mjaa051.

15. Demin AA, Hirota K, Tsuda M, Adamowicz M, Hailstone R, Brazina J, et al. XRCC1 prevents toxic PARP1 trapping during DNA base excision repair. *Mol Cell*. 2021; 81 (14): 3018–30.e5. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.05.009.
16. Paz-Elizur T, Sevilya Z, Leitner-Dagan Y, Elinger D, Roisman LC, Livneh Z. DNA repair of oxidative DNA damage in human carcinogenesis: potential application for cancer risk assessment and prevention. *Cancer Lett*. 2008; 266 (1): 60–72. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.02.032.
17. Gartner A, Engebrecht J. DNA repair, recombination, and damage signaling. *Genetics*. 2022; 220 (2): iyab178. PMID: 35137093. DOI: 10.1093/genetics/iyab178.
18. David SS, O'Shea VL, Kundu S. Base-excision repair of oxidative DNA damage. *Nature*. 2007; 447 (7147): 941–50. PMID: 17581577. DOI: 10.1038/nature05978.
19. Ba X, Boldogh I. 8-Oxoguanine DNA glycosylase 1: Beyond repair of the oxidatively modified base lesions. *Redox Biol*. 2018; 14: 669–78. PMID: 29175754. DOI: 10.1016/j.redox.2017.11.008.
20. Fleming AM, Ding Y, Burrows CJ. Oxidative DNA damage is epigenetic by regulating gene transcription via base excision repair. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017; 114 (10): 2604–9. DOI: 10.1073/pnas.1619809114.
21. Boiteux S, Coste F, Castaing B. Repair of 8-oxo-7,8-dihydroguanine in prokaryotic and eukaryotic cells: Properties and biological roles of the Fpg and OGG1 DNA N-glycosylases. *Free Radic Biol Med*. 2017; 107: 179–201. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.042.
22. Kumar V, Agrawal R, Pandey A, Kopf S, Hoeffgen M, Kaymak S, et al. Compromised DNA repair is responsible for diabetes-associated fibrosis. *EMBO J*. 2020; 39 (11): e103477. PMID: 32338774. DOI: 10.15252/embj.2019103477.
23. Thameem F, Puppala S, Lehman DM, Stern MP, Blangero J, Abboud HE, et al. The Ser(326)Cys polymorphism of 8-oxoguanine glycosylase 1 (OGG1) is associated with type 2 diabetes in Mexican Americans. *Hum Hered*. 2010; 70 (2): 97–101. PMID: 20606456. DOI: 10.1159/000291964.
24. Daimon M, Oizumi T, Toriyama S, Karasawa S, Jimbu Y, Wada K, et al. Association of the Ser326Cys polymorphism in the OGG1 gene with type 2 DM. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009; 386 (1): 26–29. PMID: 19486888. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.05.119.
25. World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation (WHO/NMH/CHP/CPM/11.1). World Health Organization; 2011.
26. Solé X, Guinó E, Valls J, Iñiesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006; 22 (15): 1928–9. PMID: 16720584. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl268.
27. Mullins EA, Rodriguez AA, Bradley NP, Eichman BF. Emerging Roles of DNA Glycosylases and the Base Excision Repair Pathway. *Trends Biochem Sci*. 2019; 44 (9): 765–81. PMID: 31078398. DOI: 10.1016/j.tibs.2019.04.006.
28. Cai H, Wang W, Li M, Jin J, Ge Z. Expression of nucleic acid oxidation metabolites 8-Oxo-GSn and β -amyloid protein in the urine and cerebral tissues of diabetic rats. *Journal of King Saud University — Science*. 2022; 34 (3): 101776. DOI.org/10.1016/j.jksus.2021.101776.
29. Sakuraba H, Mizukami H, Yagihashi N, Wada R, Hanyu C, Yagihashi S. Reduced beta-cell mass and expression of oxidative stress-related DNA damage in the islet of Japanese Type II diabetic patients. *Diabetologia*. 2002; 45 (1): 85–96. PMID: 11845227. DOI: 10.1007/s125-002-8248-z.
30. Mizukami H, Takahashi K, Inaba W, Tsuboi K, Osonoi S, Yoshida T et al. Involvement of oxidative stress-induced DNA damage, endoplasmic reticulum stress, and autophagy deficits in the decline of β -cell mass in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2014; 37 (7): 1966–74. PMID: 24705612. DOI: 10.2337/dc13-2018.
31. Ovcherenko SS, Shernyukov AV, Nasonov DM, Endutkin AV, Zharkov DO, Bagryanskaya EG. Dynamics of 8-Oxoguanine in DNA: Decisive Effects of Base Pairing and Nucleotide Context. *J Am Chem Soc*. 2023; 145 (10): 5613–7. PMID: 36867834. DOI: 10.1021/jacs.2c11230.
32. Whitaker AM, Schaich MA, Smith MR, Flynn TS, Freudenthal BD. Base excision repair of oxidative DNA damage: from mechanism to disease. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2017; 22 (9): 1493–522. PMID: 28199214. DOI: 10.2741/4555.
33. Shikazono N, Akamatsu K. Mutagenic potential of 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-oxoG) is influenced by nearby clustered lesions. *Mutat Res*. 2018; 810: 6–12. PMID: 29870902. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2018.05.001.
34. Simone S, Gorin Y, Velagapudi C, Abboud HE, Habib SL. Mechanism of oxidative DNA damage in diabetes: tuberin inactivation and downregulation of DNA repair enzyme 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine-DNA glycosylase. *Diabetes*. 2008; 57 (10): 2626–36. PMID: 18599524. DOI: 10.2337/db07-1579.
35. Manoel-Caetano FS, Xavier DJ, Evangelista AF, Takahashi P, Collares CV, Puthier D, et al. Gene expression profiles displayed by peripheral blood mononuclear cells from patients with type 2 diabetes mellitus focusing on biological processes implicated on the pathogenesis of the disease. *Gene*. 2012; 511 (2): 151–60. PMID: 23036710. DOI: 10.1016/j.gene.2012.09.090.
36. Merecz A, Markiewicz L, Sliwiska A, Kosmowski M, Kasznicki J, Drzewoski J, et al. Analysis of oxidative DNA damage and its repair in Polish patients with diabetes mellitus type 2: Role in pathogenesis of diabetic neuropathy. *Adv Med Sci*. 2015; 60 (2): 220–30. PMID: 25932787. DOI: 10.1016/j.advms.2015.04.001.
37. Hassan FM. OGG1 rs1052133 Polymorphism and Genetic Susceptibility to Chronic Myelogenous Leukaemia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019; 20 (3): 925–8. DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.3.925.
38. Alanazi M, Pathan AAK, Shaik JP, Alhadheq A, Khan Z, Khan W, et al. The hOGG1 Ser326Cys gene polymorphism and breast cancer risk in Saudi population. *Pathology and Oncology Research*. 2017; 23 (3): 525–35.
39. Kim KY, Han W, Noh DY, Kang D, Kwack K. Impact of genetic polymorphisms in base excision repair genes on the risk of breast cancer in a Korean population. *Gene*. 2013; 532 (2): 192–6. PMID: 24076439. DOI: 10.1016/j.gene.2013.09.069.
40. Osorio A, Milne RL, Kuchenbaecker K, Vachova T, Pita G, Alonso R, et al. DNA glycosylases involved in base excision repair may be associated with cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *PLoS Genet*. 2014; 10: e1004256. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004256.
41. Sampath H, Vartanian V, Rollins MR, Sakumi K, Nakabeppu Y, Lloyd RS. 8-Oxoguanine DNA glycosylase (OGG1) deficiency increases susceptibility to obesity and metabolic dysfunction. *PLoS One*. 2012; 7 (12): e51697. PMID: 23284747. DOI: 10.1371/journal.pone.0051697.
42. Gaunt TR, Shihab HA, Hemani G, Min JL, Woodward G, Lyttleton O, et al. Systematic identification of genetic influences on methylation across the human life course. *Genome Biology*. 2016; 17: 61. DOI: 10.1186/s13059-016-0926-z.
43. Sun Z, Zhang Y, Jia J, Fang Y, Tang Y, Wu H, et al. H3K36me3, message from chromatin to DNA damage repair. *Cell Biosci*. 2020; 10: 9. PMID: 32021684. DOI: 10.1186/s13578-020-0374-z.
44. Barash Y, Calarco JA, Gao W, Pan Q, Wang X, Shai O, et al. Deciphering the splicing code. *Nature*. 2010; 465 (7294): 53–59. PMID: 20445623. DOI: 10.1038/nature09000.
45. Luco RF, Pan Q, Tominaga K, Blencowe BJ, Pereira-Smith OM, Misteli T. Regulation of alternative splicing by histone modifications. *Science*. 2010; 327 (5968): 996–1000. PMID: 20133523. DOI: 10.1126/science.1184208.

References

1. Reed J, Bain S, Kanamarlapudi V. A Review of Current Trends with Type 2 Diabetes Epidemiology, Aetiology, Pathogenesis, Treatments and Future Perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021; 14: 3567–602. PMID: 34413662. DOI: 10.2147/DMSO.S319895.
2. Duncan BB, Magliano DJ, Boyko EJ. IDF diabetes atlas 11th edition 2025: global prevalence and projections for 2050. *Nephrol Dial Transplant*. 2025. DOI: 10.1093/ndt/gfaff177.
3. Gregg EW, Sattar N, Ali MK. The changing face of diabetes

- complications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4 (6): 537–47. PMID: 27156051. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30010-9.
4. Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes Obes Metab.* 2020; Suppl 1: 3–15. PMID: 32267079. DOI: 10.1111/dom.14007.
 5. Kopel J, Pena-Hernandez C, Nugent K. Evolving spectrum of diabetic nephropathy. *World J Diabetes.* 2019; 10: 269–79. DOI: 10.4239/wjd.v10.i5.269.
 6. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *BioMed Res Int.* 2021; 2021: 16740. DOI: 10.1155/2021/1497449.
 7. Azarova I, Klyosova E, Polonikov A. Single Nucleotide Polymorphisms of the RAC1 Gene as Novel Susceptibility Markers for Neuropathy and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes. *Biomedicines.* 2023; 11 (3): 981. PMID: 36979960. DOI: 10.3390/biomedicines11030981.
 8. Gallagher H, Suckling RJ. Diabetic nephropathy: where are we on the journey from pathophysiology to treatment? *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18 (7): 641–7. PMID: 26743887. DOI: 10.1111/dom.12630.
 9. Grindel A, Guggenberger B, Eichberger L, Pöppelmeier C, Gschaider M, Tosevska A et al. Oxidative Stress, DNA Damage and DNA Repair in Female Patients with Diabetes Mellitus Type 2. *PLoS One.* 2016; 11 (9): e0162082. PMID: 27598300. DOI: 10.1371/journal.pone.0162082.
 10. Barnes RP, Fouquerel E, Opreko PL. The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis. *Mech Ageing Dev.* 2019; 177: 37–45. PMID: 29604323. DOI: 10.1016/j.mad.2018.03.013.
 11. González-Quiroz M, Blondel A, Sagredo A, Hetz C, Chevet E, Pedoux R. When Endoplasmic Reticulum Proteostasis Meets the DNA Damage Response. *Trends Cell Biol.* 2020; 30 (11): 881–91. PMID: 33036871. DOI: 10.1016/j.tcb.2020.09.002.
 12. Eguchi N, Vaziri ND, Dafoe DC, Ichii H. The Role of Oxidative Stress in Pancreatic — Cell Dysfunction in Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (4): 1509. PMID: 33546200. DOI: 10.3390/ijms22041509.
 13. Uphoff S, Lord ND, Okumus B, Potvin-Trottier L, Sherratt DJ, Paulsson J. Stochastic activation of a DNA damage response causes cell-to-cell mutation rate variation. *Science.* 2016; 351 (6277): 1094–7. DOI: 10.1126/science.aac9786.
 14. Gu S, Li J, Li S, Cao J, Bu J, Ren Y, et al. Efficient replacement of long DNA fragments via non-homologous end joining at non-coding regions. *J Mol Cell Biol.* 2021; 13 (1): 75–77. DOI: 10.1093/jmcb/mjaa051.
 15. Demin AA, Hirota K, Tsuda M, Adamowicz M, Hailstone R, Brazina J, et al. XRCC1 prevents toxic PARP1 trapping during DNA base excision repair. *Mol Cell.* 2021; 81 (14): 3018–30.e5. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.05.009.
 16. Paz-Elizur T, Sevilya Z, Leitner-Dagan Y, Elinger D, Roisman LC, Livneh Z. DNA repair of oxidative DNA damage in human carcinogenesis: potential application for cancer risk assessment and prevention. *Cancer Lett.* 2008; 266 (1): 60–72. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.02.032.
 17. Gartner A, Engebrecht J. DNA repair, recombination, and damage signaling. *Genetics.* 2022; 220 (2): iyab178. PMID: 35137093. DOI: 10.1093/genetics/iyab178.
 18. David SS, O'Shea VL, Kundu S. Base-excision repair of oxidative DNA damage. *Nature.* 2007; 447 (7147): 941–50. PMID: 17581577. DOI: 10.1038/nature05978.
 19. Ba X, Boldogh I. 8-Oxoguanine DNA glycosylase 1: Beyond repair of the oxidatively modified base lesions. *Redox Biol.* 2018; 14: 669–78. PMID: 29175754. DOI: 10.1016/j.redox.2017.11.008.
 20. Fleming AM, Ding Y, Burrows CJ. Oxidative DNA damage is epigenetic by regulating gene transcription via base excision repair. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017; 114 (10): 2604–9. DOI: 10.1073/pnas.1619809114.
 21. Boiteux S, Coste F, Castaing B. Repair of 8-oxo-7,8-dihydroguanine in prokaryotic and eukaryotic cells: Properties and biological roles of the Fpg and OGG1 DNA N-glycosylases. *Free Radic Biol Med.* 2017; 107: 179–201. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.042.
 22. Kumar V, Agrawal R, Pandey A, Kopf S, Hoeffgen M, Kaymak S, et al. Compromised DNA repair is responsible for diabetes-associated fibrosis. *EMBO J.* 2020; 39 (11): e103477. PMID: 32338774. DOI: 10.15252/embj.2019103477.
 23. Thameem F, Puppala S, Lehman DM, Stern MP, Blangero J, Abboud HE, et al. The Ser(326)Cys polymorphism of 8-oxoguanine glycosylase 1 (OGG1) is associated with type 2 diabetes in Mexican Americans. *Hum Hered.* 2010; 70 (2): 97–101. PMID: 20606456. DOI: 10.1159/000291964.
 24. Daimon M, Oizumi T, Toriyama S, Karasawa S, Jimbu Y, Wada K, et al. Association of the Ser326Cys polymorphism in the OGG1 gene with type 2 DM. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 386 (1): 26–29. PMID: 19486888. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.05.119.
 25. World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation (WHO/NMH/CHP/CPM/11.1). World Health Organization; 2011.
 26. Solé X, Guinó E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics.* 2006; 22 (15): 1928–9. PMID: 16720584. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl268.
 27. Mullins EA, Rodriguez AA, Bradley NP, Eichman BF. Emerging Roles of DNA Glycosylases and the Base Excision Repair Pathway. *Trends Biochem Sci.* 2019; 44 (9): 765–81. PMID: 31078398. DOI: 10.1016/j.tibs.2019.04.006.
 28. Cai H, Wang W, Li M, Jin J, Ge Z. Expression of nucleic acid oxidation metabolites 8-Oxo-GSn and β -amyloid protein in the urine and cerebral tissues of diabetic rats. *Journal of King Saud University — Science.* 2022; 34 (3): 101776. DOI: 10.1016/j.jksus.2021.101776.
 29. Sakuraba H, Mizukami H, Yagihashi N, Wada R, Hanyu C, Yagihashi S. Reduced beta-cell mass and expression of oxidative stress-related DNA damage in the islet of Japanese Type II diabetic patients. *Diabetologia.* 2002; 45 (1): 85–96. PMID: 11845227. DOI: 10.1007/s125-002-8248-z.
 30. Mizukami H, Takahashi K, Inaba W, Tsuboi K, Osonoi S, Yoshida T et al. Involvement of oxidative stress-induced DNA damage, endoplasmic reticulum stress, and autophagy deficits in the decline of β -cell mass in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2014; 37 (7): 1966–74. PMID: 24705612. DOI: 10.2337/dc13-2018.
 31. Ovcherenko SS, Shernyukov AV, Nasonov DM, Endutkin AV, Zharkov DO, Bagryanskaya EG. Dynamics of 8-Oxoguanine in DNA: Decisive Effects of Base Pairing and Nucleotide Context. *J Am Chem Soc.* 2023; 145 (10): 5613–7. PMID: 36867834. DOI: 10.1021/jacs.2c11230.
 32. Whitaker AM, Schaich MA, Smith MR, Flynn TS, Freudenthal BD. Base excision repair of oxidative DNA damage: from mechanism to disease. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2017; 22 (9): 1493–522. PMID: 28199214. DOI: 10.2741/4555.
 33. Shikazono N, Akamatsu K. Mutagenic potential of 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-oxoG) is influenced by nearby clustered lesions. *Mutat Res.* 2018; 810: 6–12. PMID: 29870902. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2018.05.001.
 34. Simone S, Gorin Y, Velagapudi C, Abboud HE, Habib SL. Mechanism of oxidative DNA damage in diabetes: tuberin inactivation and downregulation of DNA repair enzyme 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine-DNA glycosylase. *Diabetes.* 2008; 57 (10): 2626–36. PMID: 18599524. DOI: 10.2337/db07-1579.
 35. Manoel-Caetano FS, Xavier DJ, Evangelista AF, Takahashi P, Collares CV, Puthier D, et al. Gene expression profiles displayed by peripheral blood mononuclear cells from patients with type 2 diabetes mellitus focusing on biological processes implicated on the pathogenesis of the disease. *Gene.* 2012; 511 (2): 151–60. PMID: 23036710. DOI: 10.1016/j.gene.2012.09.090.
 36. Merecz A, Markiewicz L, Sliwiska A, Kosmalski M, Kasznicki J, Drzewoski J, et al. Analysis of oxidative DNA damage and its repair in Polish patients with diabetes mellitus type 2: Role in pathogenesis of diabetic neuropathy. *Adv Med Sci.* 2015; 60 (2): 220–30. PMID: 25932787. DOI: 10.1016/j.advms.2015.04.001.
 37. Hassan FM. OGG1 rs1052133 Polymorphism and Genetic Susceptibility to Chronic Myelogenous Leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019; 20 (3): 925–8. DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.3.925.
 38. Alanazi M., Pathan AAK, Shaik JP, Alhadheq A, Khan Z, Khan W, et al. The hOGG1 Ser326Cys gene polymorphism and breast cancer risk in Saudi population. *Pathology and Oncology Research.* 2017; 23 (3): 525–35.
 39. Kim KY, Han W, Noh DY, Kang D, Kwack K. Impact of genetic polymorphisms in base excision repair genes on the risk of breast cancer in a Korean population. *Gene.* 2013; 532 (2): 192–6.

- PMID: 24076439. DOI: 10.1016/j.gene.2013.09.069.
40. Osorio A, Milne RL, Kuchenbaecker K, Václavá T, Pita G, Alonso R, et al. DNA glycosylases involved in base excision repair may be associated with cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *PLoS Genet.* 2014; 10: e1004256. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004256.
 41. Sampath H, Vartanian V, Rollins MR, Sakumi K, Nakabeppu Y, Lloyd RS. 8-Oxoguanine DNA glycosylase (OGG1) deficiency increases susceptibility to obesity and metabolic dysfunction. *PLoS One.* 2012; 7 (12): e51697. PMID: 23284747. DOI: 10.1371/journal.pone.0051697.
 42. Gaunt TR, Shihab HA, Hemani G, Min JL, Woodward G, Lyttleton O, et al. Systematic identification of genetic influences on methylation across the human life course. *Genome Biology.* 2016; 17: 61. DOI: 10.1186/s13059-016-0926-z.
 43. Sun Z, Zhang Y, Jia J, Fang Y, Tang Y, Wu H, et al. H3K36me3, message from chromatin to DNA damage repair. *Cell Biosci.* 2020; 10: 9. PMID: 32021684. DOI: 10.1186/s13578-020-0374-z.
 44. Barash Y, Calarco JA, Gao W, Pan Q, Wang X, Shai O, et al. Deciphering the splicing code. *Nature.* 2010; 465 (7294): 53–59. PMID: 20445623. DOI: 10.1038/nature09000.
 45. Luco RF, Pan Q, Tominaga K, Blencowe BJ, Pereira-Smith OM, Misteli T. Regulation of alternative splicing by histone modifications. *Science.* 2010; 327 (5968): 996–1000. PMID: 20133523. DOI: 10.1126/science.1184208.