

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109591>

Генетические предикторы оксидативного стресса у коренного этноса Арктики

Н.А. Воробьева, А.И. Воробьева, А.С. Воронцова

Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В настоящее время перспективным с точки зрения фундаментальной науки и практической медицины остаётся анализ кандидатных генов, которые потенциально вовлечены в патогенез заболевания.

Цель исследования. Анализ распространённости полиморфизма генов, детерминирующих оксидативный стресс, в выборке ненецкого этноса острова Вайгач Ненецкого автономного округа и сравнение результатов с другими этносами.

Материалы и методы. Проведено молекулярно-генетическое исследование генов, детерминирующих состояние оксидативного стресса, у 44 представителей ненецкого этноса, постоянно проживающих на острове Вайгач. Статистическая обработка базы данных выполнена с использованием программ STATA 2016 и Microsoft Excel 2010. Оценку отклонения распределений генотипов от распределения Харди–Вайнберга проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Расчёты делали в онлайн-программе Hardy–Weinberg equilibrium calculator (HWEC).

Результаты. Сравнительный анализ основных полиморфных вариантов генов оксидативной системы в изучаемой этнической выборке в большинстве случаев соответствует распространённости в европейских популяциях, за исключением генов *SOD2* (rs4880) — 97,73%, *CYP1A1* (rs1048943) — 20,45%, *CAT* (rs1001179) — 13,64%. Выявлена популяционная специфичность встречаемости полиморфизмов генов, детерминирующих оксидативную систему: это гены *SOD2* (rs4880 и rs1141718) и *CAT* (rs1001179) в выборке коренного этноса острова Вайгач.

Заключение. Изучение характера генетического разнообразия в конкретных географических, этнических группах позволит реконструировать генетическую историю популяций, выявить следы действия естественного отбора, связанного с адаптивной изменчивостью.

Ключевые слова: оксидативный стресс; генетический полиморфизм; коренной этнос; Арктика.

Как цитировать:

Воробьева Н.А., Воробьева А.И., Воронцова А.С. Генетические предикторы оксидативного стресса у коренного этноса Арктики // Экология человека. 2022. Т. 29, № 11. С. 793–806. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109591>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109591>

Genetic predictors of oxidative stress in the indigenous ethnoses of the Arctic

Nadezda A. Vorobyeva, Alyona I. Vorobyeva, Alexandra S. Vorontsova

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Fundamental scientific research and practical medicine indicate that certain genes are potentially involved in the pathogenesis of oxidative stress.

AIM: to determine the prevalence of polymorphic genes that cause oxidative stress in the Nenets ethnic group of the Vaygach Island of the Nenets Autonomous Okrug and compare it with that of other ethnic groups.

MATERIALS AND METHODS: A molecular genetic study of the genes involved in oxidative stress in 44 representatives of the Nenets ethnic group permanently residing on the Vaygach Island was carried out. Data were analyzed using the STATA 2016 program and Microsoft Excel 2010. The assessment of the deviation of genotypic distributions from the Hardy–Weinberg equilibrium was carried out using the Pearson χ^2 test. Calculations were performed using the online program Hardy–Weinberg equilibrium calculator (HWEC).

RESULTS: The prevalence of the main polymorphic variants of the oxidative system genes in the studied ethnic group was similar to that in European populations, with the exception of the *SOD2* (rs4880), *CYP1A1* (rs1048943), *CAT* (rs1001179) with prevalences of 97,73%, 20,45%, 13,64%, respectively. The oxidative system genes: the *SOD2* (rs4880 and rs1141718), and *CAT* (rs1001179) were specific to the indigenous ethnic group of Vaygach Island.

CONCLUSION: The study of the nature of genetic diversity in specific geographical, ethnic groups will allow us to reconstruct the genetic history of populations, and identify traces of natural selection associated with adaptive variability.

Keywords: oxidative stress; genetic polymorphism; indigenous ethnic group; Arctic.

To cite this article:

Vorobyeva NA, Vorobyeva AI, Vorontsova AS. Genetic predictors of oxidative stress in the indigenous ethnoses of the Arctic. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2022;29(11):793–806. (In Russ). DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109591>

Received: 02.08.2022

Accepted: 26.10.2022

Published online: 08.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время важное место отводится изучению экологических условий проживания в арктическом и приарктическом регионах как ключевому элементу в формировании удобной для человека среды обитания, а также факторов окружающей среды с точки зрения биологического влияния на здоровье популяции, в том числе в популяции коренных этносов Арктики [1]. Известно, что окружающая природа и среда обитания служат основным фактором биологической эволюции человека и формирования различных адаптивных типов [2].

В настоящее время перспективным с точки зрения фундаментальной науки и практической медицины остаётся анализ кандидатных генов, которые потенциально вовлечены в патогенез заболевания. При этом при изучении патогенеза адаптации важен отбор генов, участвующих в определённых биохимических и патофизиологических механизмах. Следует отметить, что патология сердечно-сосудистой системы в популяции пришлого и коренных народов Севера занимает лидирующее место в причинах смертности, что обуславливает целесообразность анализа влияния экологических факторов Крайнего Севера на возникновение сердечно-сосудистых событий, протекающих с выраженными нарушениями окислительного метаболизма [3].

В настоящее время внимание исследователей привлекает ряд наиболее распространённых форм генетических дефектов оксидативного стресса, предрасполагающих к разнообразным осложнениям, а именно: в генах цитохрома P450 — *CYP1A1* (Ile462Val), параоксоназы — *PON1* (Gln192Arg), супероксиддисмутазы 1 — *SOD1* (G7958A), супероксиддисмутазы 2 — *SOD2* (Ala16Val), супероксиддисмутазы 2 — *SOD2* (T58C), каталазы — *CAT* (C262T), р-глутатион S-трансферазы — *GSTP1* (Ile105Val) [4, 5].

Цель исследования. Анализ распространённости полиморфизма генов, детерминирующих оксидативный стресс, в выборке ненецкого этноса острова Вайгач Ненецкого автономного округа и сравнение результатов с другими этносами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одномоментное поперечное популяционное исследование коренного этноса, проживающего на острове Вайгач Ненецкого автономного округа (70°01' с. ш. 59°33' в. д.), выполнено во время комплексной научной экспедиции в июле 2019 года. База исследования — кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии Северного государственного медицинского университета.

Критерии включения: этническая принадлежность к ненецкому народу, определённая путём самоидентификации участников и их родителей (четвёртое поколение включительно); постоянное островное проживание

в Арктике (остров Вайгач); наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, принадлежность к другим этносам, принадлежность к метисам.

Комплексное междисциплинарное клинико-лабораторное исследование гомеостаза 44 представителей ненецкого этноса, постоянно проживающих на острове Вайгач, включало анкетирование участников исследования, иммунологический и молекулярно-генетический анализ с использованием аллель-специфичных праймеров. Сбор анамнестических и биологических данных выполнен в соответствии с правилами международного стандарта GCP. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (протокол № 03/5 от 27.05.2015 г.). При проведении исследования были соблюдены права всех участников (включение в исследование происходило только после получения добровольно подписанной формы информированного согласия).

Полиморфизмы генов оксидативной системы определяли в ходе молекулярно-генетического анализа методом полимеразной цепной реакции с использованием аллель-специфичных праймеров с детекцией методом электрофореза в агарозном геле на базе лаборатории ДНК-диагностики Центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета. Выполнена детекция аллельного полиморфизма следующих генов: *CYP1A1* (Ile462Val); параоксоназы — *PON1* (Gln192Arg); супероксиддисмутазы 1 — *SOD1* (G7958A); супероксиддисмутазы 2 — *SOD2* (Ala16Val); *SOD2* (T58C); каталазы — *CAT* (C262T); р-глутатион S-трансферазы — *GSTP1* (Ile105Val).

Концентрацию общей антиоксидантной способности оценивали методом иммуноферментного анализа с использованием набора ImAnOx (Immundiagnostik AG, Германия), где ранжирование референсных значений составляло: <280 мкмоль/л — низкая антиоксидантная способность, 280–320 мкмоль/л — средняя антиоксидантная способность, >320 мкмоль/л — высокая антиоксидантная способность.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программ STATA 2016 и Microsoft Excel 2010. Оценку отклонения распределений генотипов от распределения Харди–Вайнберга проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Расчёты делали в онлайн-программе Hardy–Weinberg equilibrium calculator (HWEC). Оценку значимости различий по частотам аллелей по сравнению с результатами исследований других этнических групп выполняли по критерию χ^2 Пирсона. За критический уровень значимости принимали $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ гендерной характеристики показал, что женщины составили 52,3% ($n=23$), мужчины — 47,7% ($n=21$)

Таблица 1. Распределение полиморфизма генов оксидативной системы в исследуемой популяции ($n=44$)**Table 1.** Distribution of oxidative system gene polymorphism in the study population ($n=44$)

Ген Gene	Аллельный вариант Allelic variant	Частота генотипа, % Genotype frequency, %	Частота аллеля, % Allele frequency, %	95% ДИ 95% CI
<i>CYP1A1</i> Ile462Val (rs1048943)	Ile462Val	18,18	Ile=88,64	9–33
	Ile462Ile	79,54	Val=11,36	64–89
	Val462Val	2,27		0,3–15,0
<i>PON1</i> Gln192Arg (rs662)	Gln192Arg	43,18	Gln=76,14	29–59
	Gln192Gln	54,54	Arg=23,86	39–69
	Arg192Arg	2,27		0,3–15,5
<i>SOD1</i> G7958A (rs4998557)	7958 (G/A)	18,18	G=88,64	9–33
	7958 (G/G)	79,54	A=11,36	64–89
	7958 (A/A)	2,27		0,3–15
<i>CAT</i> C262T (rs1001179)	262 (C/T)	13,64	C=93,18	6–28
	262 (C/C)	86,36	T=6,82	72–94
	262 (T/T)	0		—
<i>SOD2</i> Ala16Val (rs4880)	Ala16Val	31,82	Ala=25	21–50
	Val16Val	56,82	Val=75	41–71
	Ala16Ala	11,36		3–23
<i>GSTP1</i> Ile105Val (rs1695)	Ile105Val	38,64	Ile=71,59	25–54
	Ile105Ile	52,27	Val=28,41	37–70
	Val105Val	9,09		3,3–22,6
<i>SOD2</i> T58C (rs1141718)	58 (T/C)	2,27	T=98,86	0,3–15,4
	58 (T/T)	97,73	C=1,14	85–100
	58 (C/C)	0		—

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей изучаемых генов в выборке ненцев ($n=44$)**Table 2.** Frequencies of genotypes and alleles of the studied genes in the sample of the Nenets ($n = 44$)

Генотипы и аллели Genotypes and alleles	<i>CYP1A1</i> Ile462Val	<i>PON1</i> Gln192Arg	<i>SOD1</i> G7958A	<i>CAT</i> C262T	<i>SOD2</i> Ala16Val	<i>GSTP1</i> Ile105Val	<i>SOD2</i> T58C
Всего субъектов (N)/всего аллелей (n)	44/88	44/88	44/88	44/88	44/88	44/88	44/88
K/K, % (N)	79,54 (35)	54,54 (24)	79,54 (35)	86,36 (38)	56,82 (25)	52,27 (23)	97,73 (43)
K/f, % (N)	18,18 (8)	43,18 (19)	18,18 (8)	13,64 (6)	31,82 (14)	38,64 (17)	2,27 (1)
f/f, % (N)	2,27 (1)	2,27 (1)	2,27 (1)	0	11,36 (5)	9,09 (4)	0
K, % (n)	88,64 (78)	76,14 (67)	88,64 (78)	93,18 (82)	25 (22)	71,59 (63)	98,86 (87)
f, % (n)	11,36 (10)	23,86 (21)	11,36 (10)	6,82 (6)	75 (66)	28,41 (25)	1,14 (1)
χ^2 Харди–Вайнберга	0,4177	1,5608	0,4177	0,2356	1,7235	0,1107	0,0058

Примечание: K — частота аллеля, связанная с неизменённой работой ферментов; f — мутантный аллель, связанный с изменённой работой ферментов; K/K — «дикий» генотип; K/f — гетерозиготный генотип; f/f — гомозиготный генотип по мутантному аллелю.

Note: K — wild type allele associated with the intact enzyme function; f — mutant allele associated with altered enzyme function; K/K — “wild type” genotype; K/f — heterozygous genotype; f/f — homozygous genotype for the mutant allele.

Таблица 3. Связь между общей антиоксидантной способностью, возрастом, массой тела, артериальным давлением в выборке коренного этноса, %

Table 3. The relationship between the total antioxidant capacity with age, weight, blood pressure in the sample of the indigenous ethnic group, %

Показатели Indicators	Общая антиоксидантная способность Total antioxidant capacity	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Возраст Age	0,156	0,539
Масса тела Body mass	0,249	0,373
Систолическое артериальное давление Systolic blood pressure	0,292	0,256
Диастолическое артериальное давление Diastolic blood pressure	0,388	0,123

выборки. Средний возраст изучаемой выборки — 29 [23; 35] лет, среди них у женщин — 34 [25; 43] года, у мужчин — 24 [16; 32] года. Возрастные параметры выборки: дети — 43,2%; молодые — 29,5%; средний и старческий возраст — 27,3%.

Выполнен анализ генов, детерминирующих состояние оксидативного стресса. Распределение аллельного полиморфизма в анализируемых генах *CYP1A1*, *PON1*, *SOD1*, *SOD2*, *CAT*, *GSTP1* представлено в табл. 1.

Наиболее распространёнными аллельными вариантами, детерминирующим нарушение в системе изучаемых генов, стали варианты в генах параоксаназы 1 (*PON1*) (45,45%; гомозиготное состояние — в 2,27% случаев, гетерозиготное — в 43,18% случаев) и супероксиддисмутазы (*SOD*) Ala16Val (88,64%; гетерозиготный полиморфизм — в 31,82% случаев, гомозиготный — в 56,82% случаев). Аллельный полиморфизм G7958A в гене супероксиддисмутазы *SOD1* встречался в 20,45% случаев (гомозиготный вариант — в 2,27%, гетерозиготный — в 18,18%), полиморфизм C262T в гене каталазы *CAT* отмечен в 13,64% случаев только в гетерозиготном варианте. Мутация в гене

Таблица 4. Связь полиморфных вариантов генов с общей антиоксидантной способностью

Table 4. Relationship between polymorphic gene variants and total antioxidant capacity

Полиморфизм гена Gene polymorphism	Аллельный вариант Allelic variant	Общая антиоксидантная способность, абс. число/% Total antioxidant capacity, n/%			<i>p</i>
		высокая high	средняя moderate	низкая low	
<i>CYP1A1</i> Ile462Val (rs1048943)	Ile462Val	2/40	2/40	1/20	0,804
	Ile462Ile	7/54	3/23	3/23	
	Val462Val	0	0	0	
<i>PON1</i> Gln192Arg (rs662)	Gln192Arg	4/44	4 (44)	1/12	0,343
	Gln192Gln	5/56	1/11	3/33	
	Arg192Arg	0	0	0	
<i>SOD1</i> G7958A (rs4998557)	7958 (G/A)	2/50	1/25	1/25	1
	7958 (G/G)	6/46	4/31	3/23	
	7958 (A/A)	1/100	0	0	
<i>CAT</i> C262T (rs1001179)	262 (C/T)	0	0	1/100	0,222
	262 (C/C)	9/53	5/29	3/18	
	262 (T/T)	0	0	0	
<i>SOD2</i> Ala16Val (rs4880)	Ala16Val	3/75	1/25	0	0,381
	Val16Val	4/33,3	4/33,3	4/33,3	
	Ala16Ala	2/100	0	0	
<i>GSTP1</i> Ile105Val (rs1695)	Ile105Val	3/42	2/29	2/29	1
	Ile105Ile	5/50	3/30	2/20	
	Val105Val	1/100	0	0	
<i>SOD2</i> T58C (rs1141718)	58 (T/C)	0	0	0	—
	58 (T/T)	9/50	5/28	4/22	
	58 (C/C)	0	0	0	

CYP1A1 Ile462Val выявлена в 20,45% случаев (гетерозиготное состояние — в 18,18%, гомозиготное — в 2,27%), мутация в гене *GSTP1* Ile105Val — в 47,73% случаев (38,64 и 9,09% случаев соответственно). Анализ распространённости гена *SOD2* T58C показал, что генотип TT присутствовал в 97,73% случаев, а вариант TC — в 2,27%.

Оценку статистической значимости различий в распределении частот генотипов согласно моделям наследования и в соответствии с законом Харди–Вайнберга проводили в онлайн-программе HWECS (табл. 2).

В исследованной выборке коренного этноса Ненецкого автономного округа распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга, кроме распределения частот генотипов по гену *SOD2* T58C (rs1141718). Возможной причиной данного отклонения мы считаем дрейф гена, что было отмечено у участника исследования № 63 (женщина, 65 лет). Выявлена высокая частота мультигенного носительства полиморфных вариантов генов оксидативного стресса у 35 обследуемых ненцев из 44 в гомо- и гетерозиготном состоянии — 79,5% случаев.

Анализ общей антиоксидантной способности показал, что средняя её концентрация в изучаемой выборке составила 323,5 мкмоль/л (min — 246 мкмоль/л, max — 390 мкмоль/л), при этом 50% исследуемых ненцев имели высокое значение антиоксидантной способности, 27,7% — среднее и 22,3% — низкое. В результате анализа не выявлено статистически значимой связи между общей антиоксидантной способностью, возрастом, весом

и артериальным давлением, что, вероятно, обусловлено небольшим объёмом изучаемой выборки (табл. 3).

Следующим этапом работы стал анализ связи аллельных генетических вариантов с их фенотипическим проявлением — общей антиоксидативной способностью (табл. 4). Анализ не показал статистической значимости различий значений между общей антиоксидантной способностью и полиморфными вариантами генов, что требует дальнейших исследований.

Известно, что ненцы подразделяются на тундровых (оленеводы) и лесных (охотники-рыболовы). Население острова Вайгач представлено тундровыми ненцами, для которых свойственно сочетание антропологических признаков, присущих как европеоидам, так и монголоидам. Учитывая это, мы провели сравнительный анализ распространения мутантных аллелей в изучаемых генах *SOD2* 16Val, *CYP1A1* 462Val, *PON1* 192Arg, *SOD1* 7958A, *CAT* 262T, *GSTP1* 105Val, *SOD2* 58C в исследуемой выборке ненецкого народа и в других этнических группах (популяции европеоидного и монголоидного происхождения) [6, 7].

По данным сравнительного анализа частоты мутантного аллеля в гене *SOD2* 16Val между выборкой ненцев, проживающих на острове Вайгач, и другими этническими группами выделены различия, являющиеся статистически значимыми ($p < 0,001$), кроме популяции китайцев в исследовании А. Sobkowiak ($p = 0,5$) [6] (табл. 5).

Результаты сравнительного анализа распространённости мутантного аллеля гена *CYP1A1* 462Val демонстрируют

Таблица 5. Анализ частот аллелей *SOD2* Ala16Val в некоторых мировых популяциях (этнических группах)

Table 5. Frequencies of the *SOD2* Ala16Val allele in some ethnic groups

Популяция/этническая группа Population/ethnic group	N	n	Частота аллеля 16Val, % (n) Allele 16Val frequency, % (n)	Сравнение популяций Population comparison	
				p	χ^2
Ненцы острова Вайгач Nenets of Vaygach Island	44	88	66/75,0	—	—
Тосканцы, Италия (TSI) [7] Tuscans, Italy (TSI) [7]	107	214	101/47,2	<0,001	19,5
Финны (FIN) [7] Finns (FIN) [7]	99	198	94/47,5	<0,001	18,73
Шотландцы (GBR) [7] Scots (GBR) [7]	91	182	94/51,6	<0,001	13,4
Японцы, Япония (JPT) [7] Japanese, Japan (JPT) [7]	104	208	21/10,1	<0,001	125,52
Южные азиаты в целом (SAS) [7] South Asians as a whole (SAS) [7]	489	978	497/50,8	<0,001	18,94
Европеоиды в целом (EUR) [7] Caucasians in general (EUR) [7]	503	1006	469/46,5	<0,001	26,08
Китайцы [6] Chinese [6]	38	76	53/69,7	0,5	0,57

Примечание: N — число человек; n — число аллелей.

Note: N — the number of people; n — the number of alleles.

Таблица 6. Анализ частот аллелей *CYP1A1* Ile462Val в некоторых мировых популяциях (этнических группах)**Table 6.** Frequencies of the *CYP1A1* Ile462Val allele in some ethnic groups

Популяция/этническая группа Population/ethnic group	N	n	Частота аллеля 462Val, % (n) Allele 462Val frequency, % (n)	Сравнение популяций Population comparison	
				p	χ ²
Ненцы острова Вайгач Nenets of Vaygach Island	44	88	10/11,36	—	—
Тосканцы, Италия (TSI) [7] Tuscans, Italy (TSI) [7]	107	214	7/3,3	0,01	7,69
Финны (FIN) [7] Finns (FIN) [7]	99	198	10/5,1	0,08	3,73
Шотландцы (GBR) [7] Scots (GBR) [7]	91	182	6/3,3	0,01	6,92
Японцы, Япония (JPT) [7] Japanese, Japan (JPT) [7]	104	208	43/20,7	0,07	3,65
Южные азиаты в целом (SAS) [7] South Asians as a whole (SAS) [7]	489	978	124/12,7	0,87	0,12
Европеиды в целом (EUR) [7] Caucasians in general (EUR) [7]	503	1006	35/3,5	0,002	12,75

Примечание: N — число человек; n — число аллелей.

Note: N — the number of people; n — the number of alleles.

Таблица 7. Анализ частот аллелей *PON1* Gln192Arg в некоторых мировых популяциях (этнических группах)**Table 7.** Frequencies of alleles of *PON1* Gln192Arg in some ethnic groups

Популяция/этническая группа Population/ethnic group	N	n	Частота аллеля 192Arg, % (n) Allele 192Arg frequency, % (n)	Сравнение популяций Population comparison	
				p	χ ²
Ненцы острова Вайгач Nenets of Vaygach Island	44	88	23,86 (21)	—	—
Тосканцы, Италия (TSI) [7] Tuscans, Italy (TSI) [7]	107	214	25,7 (55)	0,8	0,11
Финны (FIN) [7] Finns (FIN) [7]	99	198	25,3 (50)	0,9	0,06
Шотландцы (GBR) [7] Scots (GBR) [7]	91	182	34,1 (62)	0,09	2,9
Японцы, Япония (JPT) [7] Japanese, Japan (JPT) [7]	104	208	69,7 (145)	<0,001	52,77
Южные азиаты в целом (SAS) [7] South Asians as a whole (SAS) [7]	489	978	42,4 (415)	<0,001	11,52
Европеиды в целом (EUR) [7] Caucasians in general (EUR) [7]	503	1006	29 (292)	0,3	1,06

Примечание: N — число человек; n — число аллелей.

Note: N — the number of people; n — the number of alleles.

статистически значимые различия между исследуемой группой ненцев и популяцией тосканцев ($p=0,01$), шотландцев ($p=0,01$), а также европеоидов в целом ($p=0,002$) (табл. 6).

Сравнение частоты мутантного аллеля гена *PON1* 192Arg показало статистически значимую разницу

между изучаемой выборкой ненцев и популяцией японцев ($p < 0,001$), а также южными азиатами в целом ($p < 0,001$) (табл. 7).

Парное сравнение выборки островных ненцев с другими этносами по частоте мутантного аллеля в гене *SOD1* 7958A выявило статистически значимые различия

Таблица 8. Анализ частот аллелей *SOD1 G7958A* в некоторых мировых популяциях (этнических группах)**Table 8.** Frequencies of the alleles of *SOD1 G7958A* in some ethnic groups

Популяция/этническая группа Population/ethnic group	N	n	Частота аллеля 7958A, % (n) Allele 7958A frequency, % (n)	Сравнение популяций Population comparison	
				p	χ^2
Ненцы острова Вайгач Nenets of Vaygach Island	44	88	11,36 (10)	—	—
Тосканцы, Италия (TSI) [7] Tuscans, Italy (TSI) [7]	107	214	11,2 (24)	1	0
Финны (FIN) [7] Finns (FIN) [7]	99	198	21,2 (42)	0,04	3,97
Шотландцы (GBR) [7] Scots (GBR) [7]	91	182	8,2 (15)	0,5	0,69
Японцы, Япония (JPT) [7] Japanese, Japan (JPT) [7]	104	208	46,6 (97)	<0,001	33,33
Южные азиаты в целом (SAS) [7] South Asians as a whole (SAS) [7]	489	978	23,9 (234)	0,005	7,22
Европеоиды в целом (EUR) [7] Caucasians in general (EUR) [7]	503	1006	13,2 (133)	0,7	0,25

Примечание: N — число человек; n — число аллелей.

Note: N — the number of people; n — the number of alleles.

Таблица 9. Анализ частот аллелей *CAT C262T* в некоторых мировых популяциях (этнических группах)**Table 9.** Frequencies of the *CAT C262T* allele in some ethnic groups

Популяция/этническая группа Population/ethnic group	N	n	Частота аллеля 262T, % (n) Allele 262T frequency, % (n)	Сравнение популяций Population comparison	
				p	χ^2
Ненцы острова Вайгач Nenets of Vaygach Island	44	88	6,82 (6)	—	—
Тосканцы, Италия (TSI) [7] Tuscans, Italy (TSI) [7]	107	214	21,5 (46)	0,002	9,42
Финны (FIN) [7] Finns (FIN) [7]	99	198	26,3 (52)	<0,001	14,25
Шотландцы (GBR) [7] Scots (GBR) [7]	91	182	23,1 (42)	<0,001	10,73
Японцы, Япония (JPT) [7] Japanese, Japan (JPT) [7]	104	208	4,3 (9)	0,4	0,8
Южные азиаты в целом (SAS) [7] South Asians as a whole (SAS) [7]	489	978	25,2 (246)	<0,001	15,04
Европеоиды в целом (EUR) [7] Caucasians in general (EUR) [7]	503	1006	23,5 (236)	<0,001	13,01

Примечание: N — число человек; n — число аллелей.

Note: N — the number of people; n — the number of alleles.

с популяцией финнов ($p=0,04$), японцев ($p < 0,001$) и южными азиатами в целом ($p=0,005$) (табл. 8).

По сравнению с другими популяциями выборка островных ненцев отличалась частотой проявления мутантного аллеля *CAT 262T*: статистически значимые различия

обнаружены с тосканцами ($p=0,002$), финнами ($p < 0,001$) и шотландцами ($p < 0,001$) (табл. 9).

Анализ парного сравнения популяции островных ненцев по частоте мутантного аллеля гена *GSTP1 105Val* с другими этносами не выявил значимых различий

Таблица 10. Анализ частот аллелей *GSTP1* Ile105Val в некоторых мировых популяциях (этнических группах)**Table 10.** Frequencies of *GSTP1* Ile105Val allele in some ethnic groups

Популяция/этническая группа Population/ethnic group	N	n	Частота аллеля 105Val, % (n) Allele 105Val frequency, % (n)	Сравнение популяций Population comparison	
				p	χ^2
Ненцы острова Вайгач Nenets of Vaygach Island	44	88	28,41 (25)	—	—
Тосканцы, Италия (TSI) [7] Tuscans, Italy (TSI) [7]	107	214	29,4 (63)	0,9	0,03
Финны (FIN) [7] Finns (FIN) [7]	99	198	28,3 (56)	1	0
Шотландцы (GBR) [7] Scots (GBR) [7]	91	182	31,9 (58)	0,7	0,33
Японцы, Япония (JPT) [7] Japanese, Japan (JPT) [7]	104	208	10,1 (21)	<0,001	15,8
Южные азиаты в целом (SAS) [7] South Asians as a whole (SAS) [7]	489	978	29,4 (288)	0,9	0,04
Европеиды в целом (EUR) [7] Caucasians in general (EUR) [7]	503	1006	33,1 (333)	0,4	0,81

Примечание: N — число человек; n — число аллелей.

Note: N — the number of people; n — the number of alleles.

Таблица 11. Анализ частот аллелей *SOD2* T58C в некоторых мировых популяциях (этнических группах)**Table 11.** Frequencies of the *SOD2* T58C allele in some ethnic groups

Популяция/этническая группа Population/ethnic group	N	n	Частота аллеля 58C, % (n) Allele 58C frequency, % (n)	Сравнение популяций Population comparison	
				p	χ^2
Ненцы острова Вайгач Nenets of Vaygach Island	44	88	1,14 (1)	—	—
Жители Перми Residents of Perm	60	120	0,83 (1)	1	0,05

Примечание: N — число человек; n — число аллелей.

Note: N — the number of people; n — the number of alleles.

($p > 0,05$), за исключением сравнения с популяцией японцев ($p < 0,001$) (табл. 10).

После изучения доступных источников литературы по встречаемости мутантного аллеля *SOD2* T58C были отмечены данные по жителям Перми (0,83%), которые не показали значимых различий с нашей исследуемой популяцией ($p > 0,05$) (табл. 11).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в последние годы данные позволяют понять роль свободнорадикального окисления в развитии адаптационных процессов к климатогеографическим условиям высоких широт Арктики. Показано, что в механизме воздействия на организм факторов среды и условий жизнедеятельности имеется общее патогенетическое звено — избыточная продукция свободных радикалов,

которая приводит к нарушению клеточных и субклеточных мембранных структур [8].

В нашем исследовании наибольшая частота встречаемости аллеля 16Val в гене *SOD2* отмечена в анализируемой выборке островных ненцев. Так, статистически значимые различия выявлены по данному гену как с монголоидной расой (японцами и южными азиатами), так и с европеоидами (финнами, шотландцами, тосканцами), кроме популяции китайцев [6]. Таким образом, прослеживается разнообразие эпидемиологии полиморфизма гена *SOD2* Ala16Val в разных популяциях. Известно, что полиморфизм Ala16Val, приводящий к замене аланина на валин, локализован в участке, отвечающем за связывание с митохондрией для транспортировки фермента в митохондриальный матрикс. В митохондриальном матриксе этот участок расщепляется, и супероксиддисмутаза переходит в активную форму. Отмечено, что фермент, содержащий

в данной позиции валин (Val), трансформируется в митохондриальный матрикс медленнее, чем белок, содержащий аланин (Ala). Соответственно, у носителей аллеля Val и генотипа Val/Val накапливается супероксид в матриксе, что приводит к большей выраженности окисленных повреждений митохондриальной ДНК, при этом носители аллеля Val в 2 раза чаще подвержены риску развития инфаркта миокарда [9].

В изучаемой нами выборке ненцев частота аллеля 462Val в гене *CYP1A1* составила 11,36%, что соответствует частотам, характерным для популяции южных азиатов в целом. Южноазиатская раса — это малая раса, которая входит в состав большой монголоидной расы. Также к монголоидной расе относятся японцы, с которыми в нашем исследовании не было выявлено статистически значимых различий. Ненцы острова Вайгач статистически значимо отличались по аллелям гена *CYP1A1* от народов Европы, кроме выборки финнов. Таким образом, в выборке коренного этноса ненцев острова Вайгач частота полиморфного локуса превышает значения, характерные для европеоидных популяций, и близка к значениям для монголоидных. Важно отметить, что коренной народ Севера проживает вдали от цивилизации в естественных природных условиях с минимальным содержанием вредных химических веществ (ксенобиотиков) в окружающей среде. При этом стоит принять во внимание, что довольно широкое распространение аллельного варианта *CYP1A1* Ile462Val среди ненцев может привести к повышенному популяционному риску развития онкологических и ряда других заболеваний, в патогенезе которых принимает участие цитохром P450 1A1 [10]. При замене аминокислоты изолейцина (Ile) на валин (Val) в положении 462 продуцируется фермент, активность которого почти в 2 раза выше, чем в исходном белке, что ведёт к увеличению концентрации недоокисленных промежуточных токсических метаболитов и накоплению свободных радикалов. Данный полиморфизм встречается почти у 7% представителей европеоидной расы и рассматривается как фактор риска развития ряда мультифакториальных заболеваний, например рака лёгкого [11].

Исследования распространённости варианта *CYP1A1* 462Val проведены на множестве мировых популяций. По литературным данным [7], наименьшая частота аллеля *CYP1A1* 462Val наблюдается в популяциях Африки (0–1%), а также у народов Европы (3,5%). Выше частота аллеля 462Val в популяциях Южной Азии (12,7%), в Восточной Азии данный вариант встречается гораздо чаще (25,2%), и самая высокая его частота наблюдается у индейцев Америки (35,4%). Максимальная частота аллеля 462Val (70,6%) зарегистрирована в выборке из Перу.

По данными литературы [12], в эпидемиологии аллельного полиморфизма 192Arg гена *PON1* показано преобладание аллеля как у европеоидов в целом (29%), так и в отдельных популяциях: у тосканцев (25,7%), финнов (25,3%) и шотландцев (34,1%), что соответствует нашим

данным в выборке ненцев (до 23,86%). С представителями монголоидной расы в ненецкой популяции были выявлены статистически значимые различия (у японцев и у южных азиатов в целом). Таким образом, популяционная выборка островных ненцев показывает сходство с европейскими популяциями по распространённости гена *PON1*. Известно, что мутация в гене *PON1* (–Gln192Arg) приводит к его низкой экспрессии и используется как маркер риска сердечно-сосудистых и атеросклеротических заболеваний. Можно предположить, что полиморфизм гена *PON1*, в частности аллельный вариант *PON1* 192 Arg, важен для выживания в очень преклонном возрасте.

Параоксоназы (PON) представляют собой ферменты, участвующие в окислительном стрессе, в процессе атеросклероза и, следовательно, в сосудистых заболеваниях. Однако их конкретная роль в этих клинических расстройствах все ещё до конца не определена и обсуждается. В отдельных исследованиях обнаружили связь между одним или несколькими полиморфизмами гена *PON* и ишемической болезнью сердца (ИБС). Самая сильная ассоциация была обнаружена с полиморфизмом Q192R *PON1*, в частности, приводятся сведения о защитной роли аллеля 192Q и вредном эффекте аллеля 192R [12–14].

Роль гена *SOD* заключается в ускорении реакции превращения токсического для организма кислородного радикала — супероксида (O_2^-) — в перекись водорода (H_2O_2) и молекулярный кислород. Полиморфизм *SOD1* (G7958A) приводит к снижению активности кодируемого фермента в 1,5 раза, а нарушения в гене *SOD1* — к повышенному оксидативному стрессу и накоплению активных форм кислорода в клетках, в частности в нейронах. В большинстве случаев частоты аллелей в гене *SOD1* в обследованной группе ненцев соответствуют «европейским» частотам, кроме популяции финнов. Для представителей монголоидной расы были выявлены статистически значимые различия с популяцией японцев и южных азиатов. Таким образом, выборка ненцев острова Вайгач показала сходство с этническими группами Европы. Некоторые исследования предполагают, что ген *SOD1* играет ключевую роль в защите клеток от окислительного повреждения [15, 16]. Например, сверхэкспрессия гена *SOD1* в дрожжах придаёт устойчивость к окислительному стрессу [17] и, наоборот, удаление гена *SOD1* у дрожжей ведёт к окислительному повреждению митохондрий [16].

Частота встречаемости аллеля 262T в гене *CAT* у островных ненцев близка частоте встречаемости в популяции японцев, но различается в популяции южных азиатов в целом. Известно, что каталаза снижает окислительный стресс путём катализируемого превращения H_2O_2 в воду и кислород во всех аэробных клетках [11]. Каталаза является важным ферментом, участвующим в производстве и дисмутации активных форм кислорода. Этот фермент может нейтрализовать активные формы кислорода, превращая H_2O_2 в воду и кислород. Приводятся данные, что полиморфизм C262T связан с некоторыми

заболеваниями человека: мужским бесплодием [18], нарушением метаболизма глюкозы и липидов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа или гиперлипидемией [19], онкологическими заболеваниями [20], однако в отдельных исследованиях не отмечено существенной связи между полиморфизмом *CAT* C-262T с предрасположенностью к колоректальному раку [21].

Вариант T-58C гена *SOD2* обуславливает снижение уровня MnSOD2, обладающей свойствами антиоксидантной защиты. В проекте The 1000 Genomes [7] приводятся существенные различия в частотах встречаемости аллелей гена супероксиддисмутазы 2. Так, в популяциях Америки было выявлено до 58% встречаемости мутантного аллеля, причём наибольшая распространённость отмечена у перуанцев (68,2%). Идентичная частота встречаемости полиморфизма наблюдалась у народов Южной Азии (51%), Европы (47%) и Африки (42%), при этом в Восточной Азии частота встречаемости составила всего 12%.

Анализ парного сравнения популяции островных ненцев по частоте мутантного аллеля 105Val гена *GSTP1* с другими этносами не показал значимых различий, за исключением сравнения с популяцией японцев. Таким образом, популяционная выборка ненцев показывает сходство как с европейскими, так и монголоидными популяциями, кроме популяции японцев. Данный ген кодирует р-глутатион S-трансферазу, один из ферментов второй фазы системы детоксикации гидрофобных и электрофильных ксенобиотиков и канцерогенов, которая осуществляет их превращение из активных метаболитов в нетоксичные водорастворимые компоненты и предотвращает таким образом разрушение ДНК. При варианте 105Val продуцируется фермент с пониженной активностью, вследствие чего повышается чувствительность к воздействию канцерогенов и токсинов, особенно на фоне табакокурения [21]. При наличии аллельного варианта 105Val увеличивается риск онкологических заболеваний, патологий беременности (преэклампсия), атопий и хронической обструктивной болезни лёгких.

Семейство глутатион S-трансферазы (GST) представляет собой суперсемейство ферментов детоксикации фазы II, которые превращают различные реактивные метаболиты (эндогенные и экзогенные продукты окислительного стресса) в более водорастворимые и менее вредные формы путём их конъюгации с глутатионом. Таким образом, GST играют жизненно важную роль в защите клетки от окислительного стресса. Кроме того, эти ферменты могут защищать ДНК от генотоксического повреждения, ингибируя образование ДНК-аддуктов. GST человека состоят из восьми основных групп, включая GSTM (мю), GSTT (тета), GSTP (пи), GSTA (альфа), GSTK (каппа), GSTO (омега), GSTS (сигма) и GSTZ (дзета). В ряде исследований изучена взаимосвязь между полиморфизмом *GSTP1* Ile105Val и риском развития ИБС с неоднозначными выводами. В метаанализе [22] показано, что существует значительная связь между нулевым генотипом *GSTP1* и развитием

ИБС, а в другом [23] авторами высказано предположение, что нулевой генотип *GSTP1* может влиять на индивидуальную предрасположенность к атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеваниям. По данным проекта The 1000 Genomes [7], одинаковая частота полиморфизма *GSTP1* Ile105Val встречалась в популяциях Африки и Америки (48%), в Южной Азии наибольшая частота (29%) отмечена у жителей Шри-Ланки, а в Европе — у жителей северного и западноевропейского происхождения (33%). Наименьшая частота встречаемости зафиксирована у народов Восточной Азии (18%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессе эволюции человека у представителей коренного этноса Крайнего Севера в связи с экстремальными факторами среды (климат), особенностями образа жизни и питания (недостаток растительных продуктов, богатых антиоксидантами) произошёл отбор носителей генотипов гомо- и гетерозиготных вариантов генов оксидативного стресса.

Сравнительный анализ основных полиморфных вариантов генов оксидативной системы в изучаемой этнической выборке в большинстве случаев соответствует распространённости в европейских популяциях, за исключением генов *SOD2* (rs4880), *CYP1A1* (rs1048943), *CAT* (rs1001179). Выявлена популяционная специфичность встречаемости полиморфизма генов, детерминирующих оксидативную систему, — *SOD2* (rs4880 и rs1141718) и *CAT* (rs1001179) — в выборке коренного этноса острова Вайгач.

Очевидно, что знание характера распределения основных полиморфных вариантов генов оксидативного стресса очень важно в плане определения популяционной адаптации коренного этноса к неблагоприятным условиям Арктики, эндоэкологии, а также разработки профилактических мероприятий для предотвращения развития заболеваний, в патогенезе которых ключевую роль играет оксидативный стресс. Изучение характера генетического разнообразия в конкретных географических, этнических группах позволит реконструировать генетическую историю популяций, выявить следы действия естественного отбора, связанного с адаптивной изменчивостью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Благодарность. Авторы выражают благодарность за помощь в проведении исследования студентке Северного государственного медицинского университета В.О. Михайлютенко.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the student of the Northern State Medical University V.O. Mikhaylyutenko for assistance in conducting the study.

Вклад авторов: Н.А. Воробьева — концепция и дизайн исследования, участие в экспедиции, работа с источниками литературы, окончательное утверждение представленной в редакцию

рукописи; А.И. Воробьева — анализ базы данных, анкетирование и интерпретация данных, подготовка первого варианта статьи; А.С. Воронцова — работа с источниками литературы, лабораторный этап исследования. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution: N.A. Vorobyeva — the concept and design of the study, participation in the expedition, work with literature sources, final approval of the manuscript submitted to the editors; A.I. Vorobyeva — database analysis, questioning and data interpretation, preparation of the first version of the article;

A.S. Voronova — work with references and sources, laboratory stage of the study. All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Финансирование. Статья подготовлена в рамках государственного задания, рег. № НИОКТР 121030300111-7.

Funding sources. The study was funded by of the Russian Federation state task, reg. No. NIOKTR 121030300111-7.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Competing interests. No conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бикмухаметова Л.М., Русак С.Н. Биоэкологическая оценка комфортности температурного компонента погодноклиматических условий и его влияния на состояние здоровья жителей среднего Приобья // Самарский научный вестник. 2019. Т. 8, № 4. С. 14–18. doi: 10.24411/2309-4370-2019-14102
- Никифорова В.А., Кудашкин В.А., Кириюткин С.А. История изучения проблемы адаптации коренных малочисленных народов Севера к природным условиям окружающей среды // Проблемы социально-экономического развития Сибири. 2021. № 1. С. 139–142. doi: 10.18324/2224-1833-2021-1-139-142
- Корчин В.И., Корчина Т.Я., Терникова Е.М., и др. Влияние климатогеографических факторов Ямало-Ненецкого автономного округа на здоровье населения // Журнал медико-биологических исследований. 2021. № 1. С. 77–88. doi: 10.37482/2687-1491-Z046
- Паук В.В., Туктарова И.А., Насибуллин Т.Р., и др. Полиморфизм 192Q/R гена параоксаназы 1 у стариков и долгожителей этнической группы татар // Молекулярная биология. 2007. Т. 41, № 4. С. 601–607.
- Шувалова Ю.А., Каминный А.И., Мешков А.Н., Кухарчук В.В. Полиморфизм Pro198Leu гена *GPX-1* и активность эритроцитарной глутатионпероксидазы и продуктов перекисного окисления липидов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Т. 149, № 6. С. 682–685.
- Sobkowiak A., Lianeri M., Wudarski M., et al. Manganese superoxide dismutase Ala-9Val mitochondrial targeting sequence polymorphism in systemic lupus erythematosus in Poland // Clin Rheumatol. 2008. Vol. 27, N 7. P. 827–831. doi: 10.1007/s10067-007-0796-6
- <https://www.internationalgenome.org/> [Internet]. The 1000 Genomes Project. 2022. Доступ по ссылке: <https://www.internationalgenome.org/faq/how-do-i-cite-IGSR/>
- Буяк М.А., Мирдалеева Э.Р., Самсонова Е.Г., Воробьева Ю.В. Показатели свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у жителей Крайнего Севера // Здоровье населения и среда обитания — ЗНисО. 2008. № 9. С. 36–38.
- Колесникова Л.И., Баирова Т.А., Первушина О.А. Распространенность полиморфизма Ala16Val гена SOD2 в выборках монголоидов и европеоидов, проживающих на территории Восточной Сибири // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2014. № 2. С. 29–31.
- Тийс Р.П., Осипова Л.П., Чуркина Т.В., и др. Полиморфизм гена цитохрома P450 CYP1A1 (ILE462VAL) в популяциях тундровых ненцев Ямало-Ненецкого автономного округа, нганасан Таймыра и русских Сибири // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016. Т. 20, № 1. С. 16–22. doi: 10.18699/VJ16.102
- Махарин О.А. Распределение генотипов CYP1A1(Ile462Val), CYP2C9*2, CYP2B6*2, CYP2B6*6, CYP3A4*1B среди жителей г. Ростова-на-Дону // Живые и биокосные системы. 2012. № 1. С. 9. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24882113>
- Кравченко И.Э., Емене Ч.Ч., Ризванов А.А. Генетические особенности антиоксидантной системы у больных рожей и их роль в развитии заболевания // Практическая медицина. 2019. Т. 17, №8, С. 48–53.
- Deng Z., Xiang H., Gao W. Significant association between paraoxonase 1 rs662 polymorphism and coronary heart disease: a meta-analysis in the Chinese population // Herz. 2020. Vol. 45, N 4. P. 347–355. doi: 10.1007/s00059-018-4737-8
- Liu T., Zhang X., Zhang J., et al. Association between PON1 rs662 polymorphism and coronary artery disease // Eur J Clin Nutr. 2014. Vol. 68, N 9. P. 1029–1035. doi: 10.1038/ejcn.2014.105
- Elchuri S., Oberley T.D., Qi W., et al. CuZnSOD deficiency leads to persistent and widespread oxidative damage and hepatocarcinogenesis later in life // Oncogene. 2005. Vol. 24, N 3. P. 367–380. doi: 10.1038/sj.onc.1208207
- Wang Y., Branicky R., Noè A., Hekimi S. Superoxide dismutases: dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling // J Cell Biol. 2018. Vol. 217, N 6. P. 1915–1928. doi: 10.1083/jcb.201708007
- Wu C.Y., Steffen J., Eide D.J. Cytosolic superoxide dismutase (SOD1) is critical for tolerating the oxidative stress of zinc deficiency in yeast // PLoS One. 2009. Vol. 4, N 9. P. e7061. doi: 10.1371/journal.pone.0007061
- García Rodríguez A., de la Casa M., Johnston S., et al. Association of polymorphisms in genes coding for antioxidant enzymes and human male infertility // Ann Hum Genet. 2019. Vol. 83, N 1. P. 63–72. doi: 10.1111/ahg.12286
- Goulas A., Agapakis D., Apostolidis A., et al. Association of the common catalase gene polymorphism rs1001179 with glycated hemoglobin and plasma lipids in hyperlipidemic patients // Biochem Genet. 2017. Vol. 55, N 1. P. 77–86. doi: 10.1007/s10528-016-9777-2

20. Shen Y., Li D., Tian P., et al. The catalase C-262T gene polymorphism and cancer risk: a systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2015. Vol. 94, N 13. P. e679. doi: 10.1097/MD.0000000000000679
21. Song Y., Liu X., Luo C., et al. Association of GSTP1 Ile105Val polymorphism with the risk of coronary heart disease: an updated meta-analysis // *PLoS One*. 2021. Vol. 16, N 7. P. e0254738. doi: 10.1371/journal.pone.0254738
22. Su H., Cao Y., Li J., et al. GST null polymorphisms may affect the risk of coronary artery disease: evidence from a meta-analysis // *Thromb J*. 2020. Vol. 18. P. 20. doi: 10.1186/s12959-020-00234-x
23. Li Y., Li L., Fan D., et al. Effects of GST null genotypes on individual susceptibility to atherosclerotic cardiovascular diseases: a meta-analysis // *Free Radic Res*. 2020. Vol. 54, N 8-9. P. 567–573. doi: 10.1080/10715762.2019.1624743

REFERENCES

1. Bikmukhametova LM, Rusak SN. Bioecological assessment of a comfortable temperature component of weather and climate conditions and its effects on the health status of residents of the middle Priobye. *Samara Journal of Science*. 2019;8(4):14–18. (In Russ). doi: 10.24411/2309-4370-2019-14102
2. Nikiforova VA, Kudashkin VA, Kiryutkin SA. History of studying the problem of adaptation of the indigenous small peoples of the North to natural environmental conditions. *Issues of Social-Economic Development of Siberia*. 2021;(1):139–142. (In Russ). doi: 10.18324/2224-1833-2021-1-139-142
3. Korchin VI, Korchina TYa, Ternikova EM, et al. Influence of climatic and geographical factors of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug on the health of its population (review). *Journal of Medical and Biological Research*. 2021;(1):77–88. (In Russ). doi: 10.37482/2687-1491-Z046
4. Pauk VV, Tuktarova IA, Nasibullin TR, et al. Polymorphism 192Q/R of the paraoxonase 1 gene in elderly men and long-lived people of the Tatar ethnic group. *Molekulyarnaya biologiya*. 2007;41(4):601–607. (In Russ).
5. Shuvalova YA, Kaminniy AI, Meshkov AN, Kukharchuk VV. Prol-98Leu polymorphism of *GPX-1* gene and activity of erythrocytic glutathione peroxidase and lipid peroxidation products. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2010;149(6):743–745. (In Russ).
6. Sobkowiak A, Lianeri M, Wudarski M, et al. Manganese superoxide dismutase Ala-9Val mitochondrial targeting sequence polymorphism in systemic lupus erythematosus in Poland. *Clin Rheumatol*. 2008;27(7):827–831. doi: 10.1007/s10067-007-0796-6
7. <https://www.internationalgenome.org/> [Internet]. *The 1000 Genomes Project*. 2022. Available from: <https://www.internationalgenome.org/faq/how-do-I-cite-IGSR/>
8. Bujak MA, Mirdaleeva JeR, Samsonova EG, Vorob'eva JuV. Pokazateli svobodnoradikal'nogo okisleniya i antioksidantnoj zashchity u zhitelej Krajnego Severa. *Public Health and Life Environment — PH&LE*. 2008;(9):36–38. (In Russ).
9. Kolesnikova LI, Bairova TA, Pervushina OA. Frequency of polymorphism of Ala16Val gene SOD2 in samples of mongoloid and caucasoid population, living in Eastern Siberia. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2014;(2):29–31. (In Russ).
10. Tiis RP, Osipova LP, CHurkina TV, et al. The ILE462VAL polymorphism of the cytochrome P450 CYP1A1 gene among tundra nenets in yamalo-nenets autonomous okrug, nganasans in the taimyr peninsula and Russians in Siberia. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2016;20(1):16–22. (In Russ). doi: 10.18699/VJ16.102
11. Maharin OA. Raspredelenie genotipov CYP1A1(Ile462Val), CYP2C9*2, SYP2B6*2, SYP2B6*6, CYP3A4*1V sredi zhitelej g. Rostova-na-Donu. *Zhivye i biokosnye sistemy*. 2012;(1):9. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24882113> (In Russ).
12. Kravchenko IE, Emene CH, Rizvanov AA. Genetic features of the antioxidant system in patients with erysipelas and their role in development of the disease. *Practical medicine*. 2019;17(8):48–53. (In Russ).
13. Deng Z, Xiang H, Gao W. Significant association between paraoxonase 1 rs662 polymorphism and coronary heart disease: a meta-analysis in the Chinese population. *Herz*. 2020;45(4):347–355. doi: 10.1007/s00059-018-4737-8
14. Liu T, Zhang X, Zhang J, et al. Association between PON1 rs662 polymorphism and coronary artery disease. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(9):1029–1035. doi: 10.1038/ejcn.2014.105
15. Elchuri S, Oberley TD, Qi W, et al. CuZnSOD deficiency leads to persistent and widespread oxidative damage and hepatocarcinogenesis later in life. *Oncogene*. 2005;24(3):367–380. doi: 10.1038/sj.onc.1208207
16. Wang Y, Branicky R, Noë A, Hekimi S. Superoxide dismutases: dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *J Cell Biol*. 2018;217(6):1915–1928. doi: 10.1083/jcb.201708007
17. Wu CY, Steffen J, Eide DJ. Cytosolic superoxide dismutase (SOD1) is critical for tolerating the oxidative stress of zinc deficiency in yeast. *PLoS One*. 2009;4(9):e7061. doi: 10.1371/journal.pone.0007061
18. García Rodríguez A, de la Casa M, Johnston S, et al. Association of polymorphisms in genes coding for antioxidant enzymes and human male infertility. *Ann Hum Genet*. 2019;83(1):63–72. doi: 10.1111/ahg.12286
19. Goulas A, Agapakis D, Apostolidis A, et al. Association of the common catalase gene polymorphism rs1001179 with glycated hemoglobin and plasma lipids in hyperlipidemic patients. *Biochem Genet*. 2017;55(1):77–86. doi: 10.1007/s10528-016-9777-2
20. Shen Y, Li D, Tian P, et al. The catalase C-262T gene polymorphism and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(13):e679. doi: 10.1097/MD.0000000000000679
21. Song Y, Liu X, Luo C, et al. Association of GSTP1 Ile105Val polymorphism with the risk of coronary heart disease: an updated meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254738. doi: 10.1371/journal.pone.0254738
22. Su H, Cao Y, Li J, et al. GST null polymorphisms may affect the risk of coronary artery disease: evidence from a meta-analysis. *Thromb J*. 2020;18:20. doi: 10.1186/s12959-020-00234-x

23. Li Y, Li L, Fan D, et al. Effects of GST null genotypes on individual susceptibility to atherosclerotic cardiovascular disea-

ses: a meta-analysis. *Free Radic Res.* 2020;54(8-9):567–573. doi: 10.1080/10715762.2019.1624743

ОБ АВТОРАХ

***Воробьева Надежда Александровна**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 163069, Архангельск, проспект Троицкий, 51;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6613-2485>;
eLibrary SPIN: 4545-2558;
e-mail: nadejdav0@gmail.com

Воробьева Алена Ивановна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4817-6884>;
eLibrary SPIN: 4621-9043;
e-mail: greenhamster@rambler.ru

Воронцова Александра Сергеевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3643-0515>;
eLibrary SPIN: 1495-7061;
e-mail: baklab1gkb@yandex.ru

AUTHORS INFO

***Nadezda A. Vorobyeva**, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
address: 51 Troickij avenue, 163069, Arhangel'sk, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6613-2485>;
eLibrary SPIN: 4545-2558;
e-mail: nadejdav0@gmail.com

Alyona I. Vorobyeva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4817-6884>;
eLibrary SPIN: 4621-9043;
e-mail: greenhamster@rambler.ru

Alexandra S. Vorontsova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3643-0515>;
eLibrary SPIN: 1495-7061;
e-mail: baklab1gkb@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author