

**НАО «ЗАПАДНО-КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ» ИМЕНИ МАРАТА ОСПАНОВА**

УДК 616-056.52:515.03:575.21

На правах рукописи

**КОСМУРАТОВА РАЙКУЛЬ НАСРЕДДИНОВНА**

**Анализ повреждений ДНК при ожирении и влияние метформина на  
двухцепочечные разрывы ДНК лимфоцитов крови  
6Д110100-Медицина**

Диссертация на соискание степени PhD доктор философии

**Научный консультант:**

профессор кафедры внутренних болезней №1  
ЗКМУ имени Марата Оспанова,  
к.м.н., асс.профессор

**Кудабаева Х.И.**

**Научный консультант:**

руководитель научно-практического центра  
д.м.н., доцент **Саханова С.К.**

**Зарубежные консультанты:**

MD, PhD, профессор **Гржибовский А.М.**  
Северный государственный медицинский университет,  
г.Архангельск РФ

к.м.н., доцент **Керимкулова А.С.**  
Кыргызская государственная медицинская академия  
имени И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан

Республика Казахстан

Актобе, 2022 г.

## СОДЕРЖАНИЕ

	<b>НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....</b>	<b>3</b>
	<b>ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....</b>	<b>4</b>
	<b>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....</b>	<b>5</b>
	<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>6</b>
<b>1</b>	<b>СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ПО ПРОБЛЕМЕ ОЖИРЕНИЯ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР) .....</b>	<b>10</b>
1.1	Эпидемиология и диагностические маркеры ожирения.....	10
1.2	Связь избыточной массы тела и ожирения с повреждениями ДНК.....	13
1.3	Метформин и геномная нестабильность у лиц с избыточной массой тела и ожирением.....	17
<b>2</b>	<b>МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>19</b>
2.1	Характеристика исследования .....	19
2.2	Клинико - биохимические методы исследования.....	22
2.3	Анализ двухцепочечных разрывов ДНК лимфоцитов.....	23
2.4	Статистическая обработка данных.....	25
<b>3</b>	<b>РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>26</b>
3.1	Клинико – лабораторная характеристика избыточной массы тела и ожирения у взрослого населения Западного региона Казахстана. 26	
	3.1.1 Концентрация лептина в сыворотке крови в зависимости от индекса массы тела.....	32
3.2	Изучение уровня повреждения ДНК лимфоцитов крови в зависимости от ИМТ .....	34
	3.2.1 Основные факторы влияния на уровень повреждений ДНК... 47	
	3.2.2 Формирование рискованных классов развития повреждений ДНК .....	56
3.3	Влияние возраста и пола на повреждения ДНК.....	67
3.4	Анализ разрывов ДНК лимфоцитов крови при применении метформина у лиц с ожирением.....	71
<b>4</b>	<b>ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>74</b>
	<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>80</b>
	<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....</b>	<b>81</b>
	<b>ПРИЛОЖЕНИЯ.....</b>	<b>95</b>

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 7.32-2001 (изменения от 2006 г.). Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления

Закон Республики Казахстан. О науке: принят 18 февраля 2011 года, №407-IV (с изменениями и дополнениями по состоянию на 01.01.2022 г.).

Приказ Министра образования и науки Республики Казахстан от 31 октября 2018 года № 604. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 1 ноября 2018 года № 17669.

ГОСТ 7.32-2017 (Межгосударственный стандарт). Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 15.101-98 (Межгосударственный стандарт). Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно-исследовательских работ.

ГОСТ 8.417-2002. Государственная система обеспечения единства измерений. Единицы величин.

ГОСТ 7.12-93. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила .

ГОСТ 7.54-88. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования и правила

## **ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

**Адипокины** – гормоны жировой ткани, являются разновидностью цитокинов, выделяемых адипоцитами.

**Адипоциты** – клетки жировой ткани, участвуют в жировом обмене.

**Биологический маркер** – биологический признак, который поддается достоверному измерению и используется в качестве индикатора состояния всего организма.

**Гликированный гемоглобин** – биохимический показатель крови, отражающий среднее содержание сахара в крови за длительный период (от трех до четырех месяцев), в отличие от измерения глюкозы в крови, которое дает представление об уровне глюкозы крови только на момент исследования.

**Деревья классификации** – метод, позволяющий оценивать вероятности целевых событий в зависимости от соответствующих уровней независимых факторов, а также сегментировать респондентов на рискованные классы.

**Индекс массы тела** – наиболее широко используемый метод измерения и выявления ожирения, рассчитываемый как вес в килограммах, деленный на рост в метрах в квадрате.

**Индекс НОМА- IR** (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс для оценки инсулинорезистентности, рассчитывается по формуле:  
НОМА- IR = инсулин натощак (мкЕд/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л) / 22,5.  
В норме не превышает 2,7.

**Инсулинорезистентность** – нарушение метаболического ответа на эндогенный или экзогенный инсулин. Данное состояние приводит к повышенной концентрации инсулина в плазме крови по сравнению с физиологическими значениями для имеющейся концентрации глюкозы. Данное понятие применимо ко всем физиологическим эффектам инсулина, его влиянию на белковый, жировой обмен, состояния эндотелия сосудов. Резистентность может развиться как к одному из эффектов инсулина независимо от других, так и комплексно.

**Лептин** – гормон жировой ткани, обеспечивающий регуляцию энергетических, нейроэндокринных и метаболических процессов организма.

**Липодистрофия** – жировая дистрофия, представляет собой патологическое состояние жировой ткани. Различают приобретенную и врожденную формы липодистрофии.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ВОЗ	-	Всемирная организация здравоохранения
АГ	-	артериальная гипертензия
СД	-	сахарный диабет
ЖКТ	-	желудочно-кишечный тракт
ИМТ	-	индекс массы тела
УЗИ	-	ультразвуковое исследование
КТ	-	компьютерная томография
МРТ	-	магнитно-резонансная томография
ОТ	-	окружность талии
РИНЦ	-	Российский индекс научного цитирования
Т/Б	-	индекс талия/бедро
Т/Р	-	индекс талия/рост
ДНК	-	дезоксирибонуклеиновая кислота
НАЖБП	-	неалкогольная жировая болезнь печени
ССЗ	-	сердечно-сосудистые заболевания
ИМ	-	избыточный масса
ИФР	-	инсулиноподобный фактор роста
СРБ	-	С - реактивный белок
EPIC	-	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (Европейское проспективное исследование рака и питания)
ОХ	-	общий холестерин
ЛПНП	-	липопротеиды низкой плотности
ЛПВП	-	липопротеиды высокой плотности
ТГ	-	триглицериды
SSB	-	single strand breaks (одноцепочечные разрывы)
DSB	-	double strand breaks (двухцепочечные разрывы)
ИФА	-	иммуноферментный анализ
ВЭЖХ	-	высокоэффективная жидкостная хроматография
САД	-	систолическое артериальное давление
ДАД	-	диастолическое артериальное давление
АО	-	абдоминальное ожирение
DSB	-	двухцепочечный разрыв ДНК
SSB	-	одноцепочечный разрыв ДНК
MN	-	micronucleus (микроядра)
8-OHdG	-	8-гидроксигуанозин
H2X	-	фосфорилированный гистон

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Ожирение остается одной из актуальных проблем современного общества. Проблема ожирения остро стоит по всему миру и прогнозируется ее дальнейший рост [1,2,3,4]. В условиях пандемии ожирения и осложнений, ассоциированных с ожирением, таких как, нарушения репродуктивной функции, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), опорно-двигательного аппарата, патологии сердечно - сосудистой системы и многие виды рака, выросло целое поколение [2,3,4]. На современном этапе ожирение представляет собой хроническое рецидивирующее и прогрессирующее заболевание, которое диктует необходимость предпринимать срочные меры по профилактике и контролю этой глобальной эпидемии.

Ожирение усугубляет течение многих хронических заболеваний и уменьшает продолжительность жизни населения. По мнению ряда ученых, ожирение увеличивает риск смерти от сердечных заболеваний в 4 раза и онкопатологии в 2 раза [5,6].

Поэтому усовершенствование диагностических маркеров ожирения остается актуальной задачей эндокринологии. Вместе с тем, необходим персонализированный подход не только в вопросах диагностики, но и разработки профилактических мер от осложнений избыточного веса и ожирения.

Исходя из вышеизложенного, особый интерес представляет анализ взаимосвязи между индексом массы тела (ИМТ) и повреждением дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Данные исследования являются новым уровнем изучения ожирения, результаты которых необходимы для разработки персонализированного подхода в диагностике и лечении данной патологии [7,8,9].

В литературных данных нет единого мнения о взаимосвязи между избыточным весом и повреждением ДНК. Но имеются единичные результаты исследований, которые доказывают связь генетической нестабильности у людей с избыточной МТ и ожирением. В настоящее время применение молекулярно-генетических методов в диагностике находит широкое применение, касательно ожирения нет единого мнения какие значения повышенной массы тела могут привести к нестабильности генома [7,8,9].

Актуальным остается вопрос поиска маркеров для раннего выявления повреждений ДНК и возможного риска развития новообразований. Вместе с тем известно, что фосфорилирование остатка Ser-139 гистонового варианта H2AX, является ранним клеточным ответом на индукцию двухцепочечных разрывов ДНК [10,11]. Обнаружение этого события является высокоспецифичным и чувствительным молекулярным маркером для мониторинга инициации и разрешения повреждения ДНК [9-13].

Кроме того, анализ очагов  $\gamma$ H2AX имеет множество других применений в лабораторной диагностике, к примеру исследования рака и старения [14,15,16,17], количественное определение очагов  $\gamma$ H2AX также применяют в

качестве полезного инструмента для оценки эффективности различных лекарственных средств [18,19,20].

В настоящее время в лечении ожирения одним из препаратов применения является метформин. Данный препарат принимает участие в ингибировании активных форм кислорода и влияет на повреждение ДНК, что является одним из первостепенных противоопухолевых механизмов действия. Отмечается положительная корреляция между маркерами окислительного повреждения ДНК и ожирением, что является почвой для дальнейшего изучения влияния метформина на двухцепочечные разрывы ДНК при ожирении.

Таким образом, для понимания роли влияния ИМТ на повреждения ДНК лимфоцитов крови будет интересным изучить двухцепочечные разрывы ДНК, а также провести анализ разрывов ДНК при применении метформина у пациентов с ожирением.

Возможность выделения группы риска по развитию эпигенетических механизмов, определение уровня двухцепочечных разрывов ДНК достоверно увеличит процент прогнозирования развития нестабильности генома, и в дальнейшем развитие онкопатологии. А это, в свою очередь, повысит эффективность терапии и позволит своевременно начать профилактику канцерогенеза у пациентов с ожирением.

Подобные исследования в Республике Казахстан не проводились, поэтому возникает необходимость изучения данной проблемы.

### **Цель исследования**

Изучение взаимосвязи ожирения с двухцепочечными разрывами ДНК лимфоцитов крови и анализ влияния метформина на повреждение ДНК

### **Задачи исследования**

1. Провести комплексную клинико-лабораторную оценку избыточной массы тела и ожирения среди исследуемых в регионах Западного Казахстана
2. Изучить уровень повреждения ДНК лимфоцитов крови в зависимости от индекса массы тела
3. Провести анализ разрывов ДНК лимфоцитов крови при применении метформина у пациентов с ожирением.

### **Научная новизна:**

1. Впервые в рамках исследования изучена взаимосвязь лептина и ИМТ у взрослого населения Западного региона Казахстана.
2. Впервые изучен уровень повреждения ДНК лимфоцитов крови с учетом индекса массы тела.
3. Впервые проведен анализ разрывов ДНК лимфоцитов при применении метформина у пациентов с ожирением.
4. Впервые определены рискованные факторы, влияющие на нестабильность ДНК при избыточной массе тела и ожирении.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты проведенного комплексного исследования научных данных о взаимосвязи повреждения ДНК лимфоцитов и ИМТ могут быть использованы для персонализированного раннего подхода диагностики целостности генома.

Мониторинг лептина и инсулинорезистентности может стать важной частью усовершенствования диагностики для раннего выявления риска развития предраковых изменений у пациентов с ожирением.

Результаты исследования могут быть использованы государственными органами при разработке стандартов и протоколов лечения для прогноза неблагоприятных исходов и осложнений у пациентов с ожирением.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены на расширенном заседании Научной проблемной комиссии ЗКМУ имени Марата Оспанова.

Результаты проведенного исследования доложены и опубликованы на научно-практических конференциях:

1) The III international scientific and educational conference//Minerva medica//Aktobe, Kazakhstan, april 25-26, 2019.

2) Международная научно-практическая конференция «От научной идеи к командным проектам» (г.Актобе,25-26 октября 2019 г.), ЗКМУ им.М.Оспанова

3) Materials of the International Conference “Science and innovations 2021: development directions and priorities” Australia, Melbourne, July 7, 2021.

4) VI Международная научно-практическая конференция прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (г.Астрахань, 7-8 октября 2021г.).

5) LXI Международная научно-практическая конференция молодых ученых «Наука: вчера, сегодня,завтра», посвященная 65- летию ЗКМУ имени Марата Оспанова(Актобе, 27 апреля 2022 г.)

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ:

4 статьи в изданиях индексируемых в информационной базе Scopus.

2 статьи в журналах рекомендованных КОКСОН в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан.

1 статья в национальной информационно-аналитической системе – РИНЦ.

3 тезиса - в сборнике Международных научно-практических конференций

Исследование проведено в рамках:

1. НТП «Разработка научно-методологических основ минимизации экологической нагрузки, медицинского обеспечения, социальной защиты и оздоровления населения экологически неблагоприятных территорий Республики Казахстан», финансируемого МЗ РК на 2017 – 2019 гг. Регистрационный номер: 0117РК00026.

2. Внутривузовский грант регистрационный номер 0119РКИ0255 по теме «Молекулярно-генетические аспекты ожирения в казахской популяции» 2019-2021 гг.

## **Результаты внедрения исследования в практическое здравоохранение и образовательный процесс:**

1. Полученные результаты исследования внедрены в практику отделения эндокринологии АМЦ и городских поликлиник г.Актобе (приложение Б,В,Г, Д, Е, Ж, И, К).

2. Интеллектуальная собственность - 2 авторских свидетельств (приложение Л, М)

3. Результаты исследования внедрены в учебную программу резидентуры на кафедре ВБ №1 по специальности: «Эндокринология взрослая, детская» ЗКМУ имени Марата Оспанова. Основные положения диссертационной работы используются в лекционном материале и при проведении практических занятий (приложение Н, П).

### **Личный вклад автора**

Разработка целей и задач научных исследований, сбор и согласование данных клинических, лабораторных, молекулярных исследований, статистическая обработка результатов исследований, формулирование выводов и рекомендаций.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из содержания, списка сокращений и определений, введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения. Диссертация представлена на 107 страницах, иллюстрирована 42 таблицами и 53 рисунками. Список литературы содержит 197 источников, из них на английском языке -187.

# 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ПО ПРОБЛЕМЕ ОЖИРЕНИЯ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

## 1.1 Эпидемиология и диагностические маркеры ожирения

Результаты эпидемиологических исследований во многих странах за последние десятилетия указывают на неуклонный рост людей с избыточной массой тела и ожирением [21,22,23,24]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала проблему ожирения как эпидемию XXI века. В Соединенных Штатах Америки (США), исследования Singh G.K. с соавторами показали, что процент избыточной МТ и ожирения неуклонно увеличивается [24,25]. Метаанализ эпидемиологических исследований ожирения и в Европе, также показал высокие цифры ожирения. К 2030 году согласно предварительным оценкам исследований избыточная МТ среди взрослого населения составит 86,3% и ожирение 51,1% [21,22,23,24,25].

Частота избыточной МТ и ожирения в странах СНГ, согласно эпидемиологическим исследованиям показали, что в этих странах данные не имеют существенных различий от мировых тенденций [26].

Проблема ожирения актуальна и в Казахстане. По данным ВОЗ, стандартизированная по возрасту распространенность ожирения среди взрослого населения, составляет 21%, распространенность избыточной массы тела, составила 53,6%. При этом отмечается ежегодное увеличение числа людей с ожирением, так за десятилетие в Казахстане (2006 – 2016 годы) прирост составил 28,57% [27].

Показатели ожирения увеличились независимо от этнической принадлежности и географического местоположения. [28,29,30,31]. По оценкам, в целом в 2015 году 1,9 млрд. и 609 млн. взрослых имели избыточный вес и ожирение, что составляет примерно 39% населения мира.

С учетом гендерных различий распространенность ожирения, повышена у женщин, чем у мужчин во всех возрастных группах, причем различия максимальны между 50 и 65 годами. Среди взрослого населения показатели избыточного веса и ожирения увеличивались с возрастом с 20 лет, достигали своего пика в возрасте от 50 до 65 лет и несколько снизились после этого [32].

Эпидемиологические данные, связывающие ожирение с повышенным риском развития рака, неуклонно растут, хотя причинные аспекты, лежащие в основе этой ассоциации, поняты лишь частично. Ожирение приводит к физиологическому дисбалансу в регуляции нормального функционирования жировой ткани, что приводит к дислипидемии, гипергликемии и воспалению. Эти состояния способствуют генерации окислительного стресса, который усугубляется при ожирении на фоне функционального снижения антиоксидантных защитных систем.

*Диагностические маркеры ожирения.*

Индекс талия/бедра (т/б), индекс талия/рост(т/р), ИМТ являются более доступными и первостепенными не только в клинической практике, но и в эпидемиологических исследованиях касательно диагностических вопросов

ожирения и избыточной МТ. Наиболее часто об ожирении судят по ИМТ, индекс представляет собой частное от деления веса тела (в килограммах) на квадрат роста (в метрах) -  $ИМТ = \text{Вес(кг)} / \text{Рост(м)}^2$ . Данный показатель согласно ВОЗ используют для классификации избыточного веса (ИВ) и ожирения [33,34].

Существует также классификация ИМТ с учетом возраста и этнической принадлежности. Этнические группы учитываются для более достоверного учета ожирения и риска ассоциированных заболеваний. К примеру руководства для Азиатско-Тихоокеанского региона [35, 36], разработанные для азиатского населения.

На современном этапе жировую ткань рассматривают как часть эндокринной системы, которая секретирует гормоны и цитокины, исследование которых отражает необходимую информацию, связанную с ожирением [37,38,39].

Данные показатели антропометрии как индекс т/б, окружность талии (ОТ) тесно связаны с висцеральной жировой тканью [40]. Согласно данным ВОЗ предполагаемый объем ОТ для мужчин в пределах 102 см и для женщин 88см, Индекс т/б у женщин 0,80 и у мужчин 0,95. Измерение ОТ с учетом ИМТ, является актуальным не только для лиц с повышенным ИМТ, но и для лиц с низким ИМТ, так как в последнее время риск заболеваемости и летальных исходов стал более высоким у лиц с низким ИМТ, но при этом с повышенными данными ОТ [41,42].

Помимо классических антропометрических методов исследований ожирения для более детального распределения состава жировой ткани возможно применение методов лучевой диагностики - ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ). Используя данные методы можно будет количественно определить объем и массу жировой ткани в различных отделах организма [43,44,45,46], недостатком является то, что их гораздо сложнее оценить в сравнении с антропометрией, и к тому же учитывается необходимость финансовых затрат для исследований с применением КТ, МРТ [47,48].

Для оценки ожирения существует так же метод измерения толщины кожной складки, однако с учетом индивидуальности и толщины сжимаемости ткани, данный метод не получил широкого применения [49,50].

Следует также отметить, что при измерении ОТ существует несколько интерпретации, в какой именно точке необходимо измерять. Лучшая корреляция с процентным содержанием телесного жира была на середине участка при измерении между верхним краем гребня подвздошной кости и нижним краем последнего ребра [51,52,53,54,55].

#### *Биомаркеры, ассоциированные с избыточной МТ и ожирением.*

В понимании сложности биологии жировой ткани и оценке ее участия в метаболических процессах достигнут определенный прогресс на современном этапе. Исследование жировой ткани как эндокринного органа, создает почву для изучения вопросов взаимодействия жировой ткани с другими тканями для

регулирования процессов системного метаболизма как на центральном, так и на периферическом уровне посредством секреции пептидных гормонов, полученных из адипоцитов и медиаторов воспаления. К примеру адипокины, лептин, хроническое воспаление и инсулиноподобный фактор роста (ИФР) были рассмотрены как связующее звено между ожирением и риском ассоциированных с ожирением заболеваний. Инсулинорезистентность изучена в качестве связующего звена между ожирением и СД 2 типа, ССЗ [56,57].

Результаты исследования ИФР и ожирения выявили корреляционную связь с ИМТ [58, 59, 33, 60,61]. Так же проведены исследования, где инсулин и ИФР действуют как один биомеханизм, связывающий ожирение с риском развития онкопатологии [62,63,64,65,66]. Риск развития некоторых видов рака, как достоверное доказательство, участия инсулина в онкогенезе представлено во многих проспективных исследованиях [67,68,69,70,71,72].

Воспалительный процесс на фоне избыточной МТ и ожирения, опосредуется выработкой провоспалительных адипокинов – резистина и лептина, и в то же время низким уровнем противовоспалительного адипонектина. В отношении риска заболевания наиболее изученным маркером является С - реактивный белок (СРБ). СРБ связывается с липопротеидами низкой плотности. Проведенные проспективные исследования указывают на корреляцию между уровнем СРБ и риском развития онкопатологии, при этом был использован высокочувствительный анализ СРБ, среди 18 проведенных исследований отмечается и Европейское проспективное исследование рака и питания [73,74,75,76,77,78,79].

Хронический воспалительный статус при ожирении нарушает гомеостаз тканей, препятствует защитным реакциям и приводит к гиперплазии или некрозу тканей, что, возможно, запускает первые этапы онкогенеза, связанного с ожирением [80, 81,82,83,83,84].

Выделяющиеся в циркулирующую кровь адипокины благодаря своим специфическим рецепторам на поверхности клеток-мишеней действуют как классические гормоны, влияющие на метаболизм тканей и органов. Кроме того, адипокины и цитокины могут снижать чувствительность тканей к инсулину, вызывать воспаление и развитие хронических осложнений. Адипокины в эпоху глобальной пандемии ожирения могут приобретать все большее значение в отношении их использования в диагностической оценке [85,86,87,88,89].

Адипонектин вырабатывается адипоцитами, циркулирует в виде мультимеров с высокой молекулярной массой. Уровни адипонектина заметно повышены у пациентов с тяжелой резистентностью к инсулину из-за антител к рецептору инсулина или мутаций рецептора инсулина, что указывает на наличие обратной связи между резистентностью к инсулину и секрецией адипонектина, на уровне эндотелиальных клеток оказывает влияние на ангиогенез [90,91].

Лептин представляет собой адипокин, способный на уровне головного мозга контролировать степень ожирения организма. Изначально данный гормон рассматривался как для лечения ожирения, с учетом его свойств, как регуляция

аппетита [92,93]. Однако было выявлено, что лица с ожирением имеют высокие концентрации уровня лептина и нечувствительны к экзогенному введению лептина. Далее было предположение об лептинорезистентности при ожирении [94,95,96,97]. Механизмы, участвующие в транспортировке лептина через гематоэнцефалический барьер, остаются неясными, что препятствует клиническому применению лептина при лечении ожирения. С учетом того, что лептин является провоспалительным адипокином, повышается риск ССЗ [98,99,100,101]. Так же были описаны свойства лептина такие, как снижение процессов апоптоза, усиление пролиферации клеток [102,103].

Что касается онкопатологии, анализ научных исследований показал, что повышение риска колоректального рака связан с высоким уровнем циркулирующего лептина в крови [104,105], рецептор лептина был идентифицирован как основной биомаркер положительной связи между ожирением и риском колоректального рака в Европейском проспективном исследовании рака и питания [76,106,107].

За последние два десятилетия резистин стал важным воспалительным цитокином, обладающим мощными провоспалительными свойствами. При метанализе 18 проспективных исследований, обнаружено, что более высокие уровни резистина связаны с повышенным риском развития рака, связанного с ожирением. Уровни резистина в сыворотке могут быть независимым фактором риска рака, связанного с ожирением, но не предиктором. На фоне тромбоза, дисфункции эндотелия при участии резистина повышается риск ССЗ с более высоким неблагоприятным исходом [108,109,110].

Среди биохимических показателей в первую очередь исследуют те, которые претерпевают наибольшие изменения при ожирении. Плазма является средой, наиболее чутко реагирующей на изменения в организме, тем самым является первостепенным источником информации. Однако в то же время большое количество метаболитов в плазме и быстрая скорость изменения их содержания могут затруднить поиск специфических маркеров заболеваний. Чаще всего при исследовании ожирения для плазмы крови определяют такой важный параметр, как липидный профиль натоцк, включающий. Существует множество стандартных методик и их модификаций, которые делают эти анализы рутинными в клинической практике. Большой объем накопленных данных об ожирении позволяет проводить их метаанализ и лежит в основе большого количества систематических и ретроспективных обзоров [111,112,113].

## **1.2 Связь избыточной массы тела и ожирения с повреждениями ДНК.**

Окислительный стресс может оказывать заметное влияние на ДНК, вызывая мутагенные поражения, которые могут оказаться канцерогенными. Современные доказательства нестабильности генома, повреждение ДНК и ускоренное старение генома при ожирении, вытекающих

из системного окислительного стресса наталкивают на генотоксичность, как ключевого онкогенного фактора ожирения.

Повреждение ДНК у лиц с ожирением может усиливать воспалительные процессы, связанные с ожирением, а также влиять на метаболизм клеток, приводя к нарушениям системного обмена веществ. Чрезмерное накопление ТГ в адипоцитах способствует развитию воспаления в жировой ткани. Воспалительная реакция в висцеральной жировой ткани приводит к развитию инсулинорезистентности и нарушениям в метаболизме глюкозы и липидов [114]. При ожирении происходит сложное взаимодействие предрасполагающих эндогенных и экзогенных факторов. Считается, что распределение жира в организме с точки зрения патофизиологии важнее общего количества жировой ткани. Типичной особенностью избыточной массы тела и ожирения является образование активных форм кислорода и цитокинов, приводящих к повреждению генетического материала, который, в свою очередь, играет ключевую роль в индукции рака и бесплодия [115,116,117,118].

**Ожирение и канцерогенез.** В 2016 году Международное агентство по исследованию рака опубликовало отчет, основанный на оценке более 1000 отдельных эпидемиологических исследований. По данным агентства, отсутствие избыточной массы тела снижает риск большинства раковых заболеваний. В комплексном исследовании, проведенном в США, указывается, что 14% всех случаев рака у мужчин и 20% у женщин обусловлены ожирением [119, 120].

В последние десятилетия разработано множество методов, позволяющих исследовать стабильность ДНК на моделях человека и животных: обнаружение миграции ДНК в электрическом поле, изучение микроядер, определение окисленного дезоксигуанозина 8-OHdG, обнаружение двухцепочечных разрывов  $\gamma$ -H2X.

Эти подходы часто используются для изучения профессиональных и диетических факторов, а также образа жизни [121,122,123,124,125]. Кроме того, анализы *in vitro* и тесты на мутагенность грызунов проводятся во всем мире для регулярного мониторинга химических веществ [126,127,128]. Эти модели могут также использоваться для идентификации лекарств и пищевых компонентов, которые защищают человека от повреждения ДНК и его последствий [129,130,131].

Наиболее частым методом в исследованиях являются эксперименты с кометным анализом с рестрикционными ферментами и без них с последующим измерением 8-OHdG, MN. В исследованиях на животных преобладают кометные анализы, за которыми следуют 8-OHdG или 8-oxodG, MN и  $\gamma$ -H2X.

В экспериментах с лабораторными грызунами использовались различные модели. В большинстве испытаний животных в течение нескольких недель кормили рационом с высоким содержанием жиров, что приводило к увеличению жира в организме и избыточной массе тела. Исследования проводились на мышах разного вида. В некоторых исследованиях использовали крысы Цукера, ожирение у этих животных является аутосомно-рецессивным

признаком и похоже на раннее начало ожирения у человека [132], т.е. у животных проявляется гиперлипидемия, гиперинсулинемия и периферическая резистентность к инсулину. Эти исследования проводились, в основном, на мышцах C57BL/6j; у этих животных развиваются симптомы, характерные для тучных людей, а именно гиперинсулинемия, гипергликемия и гипертензия [133]. В одном исследовании использованы крысы WNIN Ob (Wistar National Institute of Nutrition/Obesity - штаммы крыс с ожирением), у которых отражается метаболический синдром людей, наблюдается гипергликемия и инсулинорезистентность [134].

Поиск литературных данных выявил исследования о влиянии избыточного веса на стабильность ДНК в соматических клетках. Результаты всех кометных испытаний показывают, что избыток жира в организме вызывает геномную нестабильность во многих внутренних органах [135,136,137,138,139,140]. В исследовании приводятся доказательства увеличения повреждения ДНК у мышцей с ожирением, которых кормили продуктами, богатыми углеводами и жирами. Употребление этой пищи вызвало повышение глюкозы и повреждение ДНК в лимфоцитах, почках, печени и мозге. В этом же исследовании получен положительный результат в экспериментах MN с клетками костного мозга. N.M. Tenorio и соавт. [141] проанализировали миграцию ДНК в различных тканях и обнаружили большие кометы в печени и лимфоцитах, но не в почках, мозге и сердце. У мышцей, получавших рацион с высоким содержанием жиров, в ряде исследований обнаружена индукция миграции ДНК в печени и толстой кишке, повреждение в головном мозге, в то время как в клетках крови и жировой ткани значительной миграции ДНК не наблюдалось [142, 143,144,145].

Описаны результаты исследования генетически модифицированных крыс, являющихся моделью метаболического синдрома, у которых наблюдалось увеличение повреждения в разных областях мозга. Авторы утверждают, что эффекты, которые они наблюдали у 3-месячных крыс с ожирением, аналогичны тем, которые наблюдались у 15-месячных контрольных животных, и делают вывод, что ожирение ведет к преждевременному старению [146].

Также в измерениях  $\gamma$ -H2AX, которые являются показательными для DSB, явные эффекты наблюдались в печени и толстой кишке животных с ожирением [147]. Кроме того, изменения экскреции 8-oxodG с мочой контролировались в том же исследовании. Все эти маркеры повреждения ДНК были снижены вследствие потери веса после операции желудочного шунтирования [147]. Другое исследование  $\gamma$ -H2AX было опубликовано на тучных крысах Цукера авторы обнаружили четкую индукцию DSB в легких животных, когда они проводили измерения после внутрибрюшинного введения глюкозы, что приводит к гипергликемии [148]. Дальнейшее исследование  $\gamma$ -H2AX касалось связи между индукцией DSB в яичниках и изменениями белков репарации ДНК [149]. Также в исследовании с тучными крысами, в котором 5-гидроксиметилурацил был измерен в печени и молочных железах, защитный эффект был обнаружен после ограничения калорий [150].

Большинство исследований, которые доступны до сих пор, были проведены с ядерной ДНК, лишь немногие исследования касались митохондриальной ДНК [151,152,153]. В одном из них авторы исследовали повреждение печени и скелетных мышц мышцей и обнаружили выраженные различия между животными с ожирением и животными с нормальным весом [153]. В другом исследовании были обнаружены более высокие уровни 8-oxodG в печени, сердце, почках и яйцках у мышцей с повышенным содержанием жира в рационе питания [151].

Получены также результаты исследования, в котором тучных и худых крыс лечили канцерогеном молочной железы 712-диметилбензантрацен (DMBA). Авторы обнаружили у тучных животных повышенное окислительное повреждение (8-ОН-гуанозин) в печени и параллельно измененное соотношение восстановленного глутатиона/ окисленного глутатион дисульфида (GSH/GSSG), что указывает на окислительный стресс. Этот эффект сопровождался изменениями общего статуса метилирования ДНК [152].

Основными методами, которые использованы в исследованиях на людях, являются MN-анализы и кометные эксперименты. Двухцепочечные разрывы ДНК представляют угрозу для стабильности генома и их репарация является значимой для выживания клетки. Неспособность обнаружить DSB и активировать соответствующие ответные реакции на повреждение ДНК может привести к генетической нестабильности, ускоренному старению и как следствие, онкогенезу. Примечательно, что MN отражает сохраняющуюся хромосомную аберрацию, тогда как SSB и DSB и пуриновые участки вызывают «кометы», которые исчезают как следствие процессов репарации. Для исследований MN существует стандартный протокол. Согласно выше описанному, эксперименты MN дали противоречивые результаты, только в 3 из 8 исследований обнаружена положительная корреляция с индексом массы тела (ИМТ). В экспериментах с кометами различные параметры возможно измерять с помощью автоматических систем подсчета, однако некоторые авторы [154,155] используют «ручной подсчет» и определяют миграцию ДНК по расчету произвольных единиц. Все эти параметры признаны приемлемыми, однако различные экспертные группы подчеркивали, что интенсивность хвоста (% ДНК в хвосте) является наиболее надежной.

В случае экспериментов, касающихся количественной оценки окисления оснований ДНК, играют роль не только различия антиоксидантов в рационе, но и методологические аспекты. Подчеркивается, что измерения ВЭЖХ более надежны. Кроме того, 8-oxodG и oxoGuo контролировались в моче, плазме или в различных органах-мишенях, что может привести к неоднородности результатов [1,155].

Проведено относительно небольшое количество исследований, в которых основное внимание уделялось влиянию массы тела на нестабильность генома в соматических клетках [156,157]. В пяти из шести исследований кометного анализа с параллельным дизайном повышенная миграция ДНК наблюдалась в лимфоцитах у лиц с избыточным весом или ожирением. В экспериментах с

исследованием микроядер в лимфоцитах положительные эффекты обнаружены только в двух из пяти исследований. Другие маркеры геномной нестабильности, которые дополнительно были оценены в исследовании MN Donmez-Altuntas et al. [158], также были увеличены, хотя никакой связи между индукцией микроядер и образованием уровней 8-OHdG в плазме не обнаружено. Еще одна конечная точка, которая была повышена в исследовании Scarpato et al. была  $\gamma$ -H2AX [159].

Исследования проводились также с буккальными клетками. В одном из таких исследований авторы обнаружили у малазийских фермеров, которые подвергались воздействию пестицидов и удобрений, более низкие показатели микроядер у лиц с нормальным ИМТ в сравнении с участниками с повышенным МТ [160,161,162,163].

Результаты исследований изучения окисленного гуанозина в плазме, цельной крови или моче, в трех исследованиях обнаружена положительная связь между окислением основания и избыточным весом [145,161,164], существуют данные и об обратной связи [158,162,165]. В двух исследованиях  $\gamma$ -H2AX в лимфоцитах обнаружены значимые корреляции [140,166].

Анализ литературных данных указывает на необходимость дальнейшего изучения связи избыточной МТ и ожирения с повреждениями ДНК.

### **1.3 Метформин и геномная нестабильность у пациентов с ожирением**

Метформин – лекарственное средство класса бигуанидов, относящееся к группе пероральных гипогликемических средств и применяемое в эндокринологии для лечения СД 2 типа. Применение метформина у пациентов с избыточной МТ или ожирением наряду с гипогликемическим эффектом приводит к снижению уровня холестерина ЛПНП и ТГ. Это единственный антидиабетический препарат с кардиопротекторными свойствами. Он входит в клинический протокол лечения ожирения, разработанный в МЗ РК на основе рекомендаций ВОЗ (WHO Model List of Essential Medicines) [167].

Перекисные радикалы взаимодействуя с молекулами жирных кислот, образуют высокотоксичные гидроперекиси. Данный дисбаланс может вызвать межцепочечные цитотоксические перекрестные связи с ДНК и точечные канцерогенные мутации с риском развития онкопроцесса [168,169,170,171,172]. Проведено не мало исследований, направленных на оценку актуальности метформина в геномной нестабильности. Выявлена его роль в ингибировании активных форм кислорода и влиянии на повреждение ДНК, что является одним из первостепенных противоопухолевых механизмов. Растет число исследований, доказывающие положительную корреляцию между маркерами окислительного повреждения ДНК и ожирением. По данным Li Q (2021), доказано воздействие Метформина на программу клеточного цикла адипоцитов. Обнаружена повышенная гипоксия в сочетании с увеличением очагов  $\gamma$ -H2AX [171,173,174]. В исследовании M.B. Schneider и соавт. (2001) две группы хомяков находились на диете с высоким содержанием жиров и получали канцероген N-nitrosobis-(2-охоргорил)amine в течение 42 недель. В

контрольной группе у 50% хомяков обнаружен рак поджелудочной железы, а у животных, получавших метформин вместе с диетой с высоким содержанием жиров не наблюдалось ни одного случая развития рака поджелудочной железы [175].

Мониторинг повреждения ДНК может стать важной частью клинических исследований по ожирению. Усовершенствование методов диагностики ожирения с ранним выявлением предраковых изменений диктует к персонализированному подходу, применение которого неэффективно без данных геномных исследований.

## **2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Характеристика исследования.**

Научно – исследовательская работа одобрена биоэтическим комитетом при Западно - Казахстанском медицинском университете имени Марата Оспанова (протокол №17 от 09.04.2019г.).

## Дизайн исследования



Рисунок 1 – Дизайн

исследования

**1 этап: Клинико-лабораторная характеристика избыточной массы тела и ожирения у взрослого населения Западного региона Казахстана (Одномоментное описательное исследование).**

Данный этап исследования выполнен в рамках НТП «Разработка научно-методологических основ минимизации экологической нагрузки, медицинского обеспечения, социальной защиты и оздоровления населения экологически неблагоприятных территорий Республики Казахстан», финансируемого МЗ РК на 2017 – 2019 гг. (регистрационный номер: 0117РК00026).

Исследование проведено на территории Западного Казахстана (Актюбинская и Западно-Казахстанская областей). Критерии включения:

возраст участников - от 18 лет; подписанное информированное согласие для участия в научном исследовании. Критерии исключения: наличие в анамнезе эндокринных заболеваний (сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы и надпочечников), хронические декомпенсированные заболевания внутренних органов, беременность, лактация. Набор пациентов проводился методом случайной выборки с учетом возрастного-полового состава населения в публичных местах. Количество участников в исследовании составило 1200 человек.

Объем выборки: Для расчёта объема выборки использована следующая формула:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot q}{\Delta^2 \cdot N + p \cdot q \cdot Z_{\alpha}^2};$$

где  $Z_{\alpha}=1,96$ -критические значения нормального стандартного распределения для заданного  $\alpha=0,05$

$N$  – численность взрослого населения в возрасте 18-50 лет,

$p$ - подбирается эмпирическим путем или как крайний случай 0,5,  $q=1-p=0,5$ ,

$\Delta =0,05$  – ошибка выборки - это объективно возникающее расхождение между характеристиками выборки и генеральной совокупности

В таблице 1 представлена характеристика обследованных пациентов.

Таблица 1 - Характеристика обследованных групп в исследовании (1 этап)

Показатели	Всего в регионе
Мужчин/женщин (%)	35,97/64,03
Возраст (лет)	39,53±11,60
Рост (м)	1,63±0,08
Вес(кг)	70,20±15,60
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26,58 ±6,15
Индекс талия/бедра	0,84±0,10

## 2 этап: Ожирение и повреждения ДНК

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией в рамках внутривузовского гранта, регистрационный номер 0119РКИ0255 по теме «Молекулярно-генетические аспекты ожирения в казахской популяции». Одобрено Биоэтической комиссией ЗКМУ имени Марата Оспанова №17 от 09.04.2019 года.

**2.1 Исследование уровня повреждения ДНК лимфоцитов крови в зависимости от показателя ИМТ (Одномоментное описательное исследование).**

Набор пациентов в исследование проведен в г.Актобе. Выборка сформирована с учетом возрастного-полового состава населения г. Актобе. Объем выборки составил 237 пациентов в возрасте от 18-60 лет, участниками подписано информированное согласие для участие в исследовании. Среди участников были исключены лица с хроническими декомпенсированными заболеваниями, с вредными привычками (курящие, употребляющие наркотики, алкоголь). Исследование проведено в два этапа:

Проведено изучение взаимосвязей ожирения с двухцепочечными разрывами ДНК лимфоцитов. Набор пациентов проводился методом случайной выборки с учетом возрастного-полового состава населения в публичных местах. Для отбора в исследования принимали участие волонтеры (резиденты), которые приглашали пациентов на исследование. С целью обеспечения репрезентативности генеральной совокупности рассчитан объем выборки с доверительным интервалом 95% ( $\alpha=5\%$ ). Объем выборки составил – 236 человек.

По параметрам роста и веса у участников исследования высчитывался ИМТ по формуле: вес (кг)/рост в  $m^2$ , согласно классификации ВОЗ.

Участники были разделены на 5 групп: 1 группа – контрольные с ИМТ 18,5-24,9  $kg/m^2$  - нормальная масса, 2 группа – избыточная масса тела с ИМТ 25,0-29,9  $kg/m^2$ , 3 группа - с ИМТ 30,0-34,9  $kg/m^2$  - ожирение 1 степени, 4 группа - ИМТ 35,0-39,9  $kg/m^2$  - ожирение 2 степени, 5 группа с ИМТ  $\geq 40kg/m^2$  - ожирение 3 степени, в которых проведен матчнинг по возрасту, полу (рисунок 2). Во всех группах были изучены повреждения ДНК лимфоцитов крови.

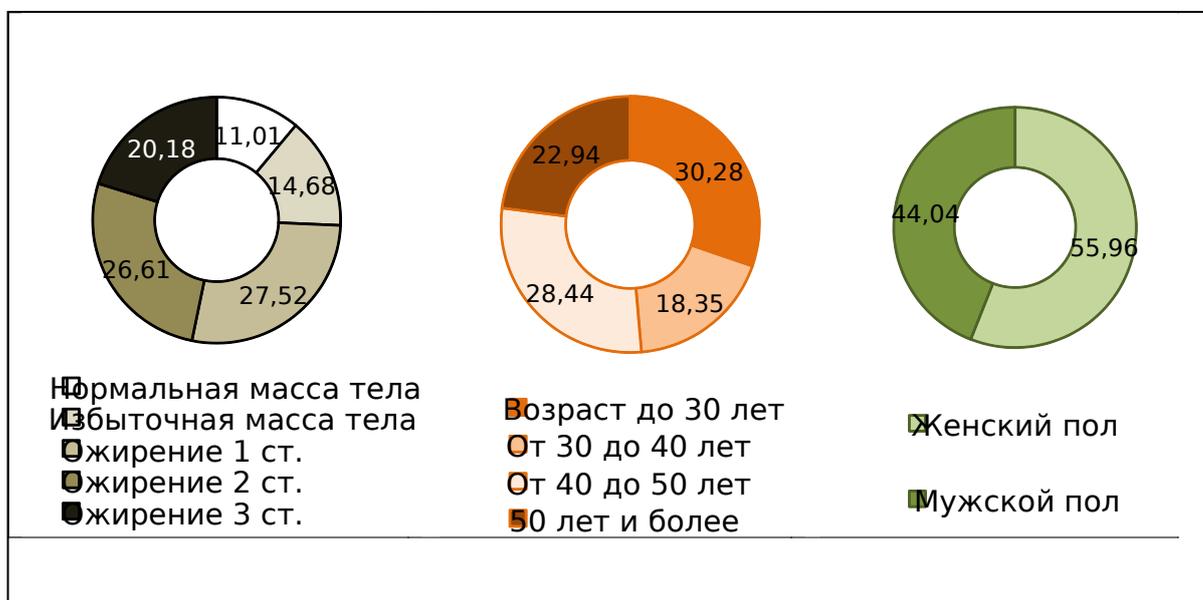


Рисунок 2 Характеристика выборки, %

В каждой из пяти групп были проанализированы клетки с очагами разрывов, фокусы в целом, диаметр разрывов клеток, среднее количество очагов  $\gamma$ -H2AX на одну клетку, интенсивность окрашивания, процент позитивных клеток (Приложение А).

## 2.2 Анализ разрывов ДНК лимфоцитов при применении метформина у пациентов с ожирением (Проспективное исследование).

Согласие на участие в исследовании получено от 27 пациентов с ожирением в возрасте 18-60 лет. Среди участников были исключены лица с хроническими декомпенсированными заболеваниями, с вредными привычками (курящие, употребляющие наркотики, алкоголь), беременные, женщины в периоде лактации.

Исследование выполнено в соответствии правил надлежащей клинической практике (GCP). С целью изучения динамики показателей двухпочечных разрывов ДНК лимфоцитов крови пациентам назначался метформин.

Исследования показателей повреждения ДНК лимфоцитов проведено на базе Научно-практического центра (НПЦ) ЗКМУ имени Марата Оспанова.

27 участников исследования с ожирением в течение 3-х месяцев принимали препарат метформин в суточной дозе 850 мг. У данных лиц проведен анализ в динамике разрывов ДНК лимфоцитов до и после приема Метформина. В таблице 2 представлены антропометрические показатели пациентов, включенных в исследование данного этапа.

Таблица 2 - Характеристика обследованных пациентов (2.2 этап)

Показатели	M ± S	Me [LQ; UQ]	(Min; Max)
Вес, кг	102,63 ± 20,29	102,63 [89,00; 111,00]	(79,00; 150,00)
Талия, см	106,48 ± 10,74	106,48 [98,00; 110,50]	(91,00; 132,00)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	37,17 ± 6,19	37,17 [32,63; 40,01]	(28,40; 58,60)
Бедра, см	118,67 ± 13,09	118,67 [111,00; 126,00]	(102,00; 163,00)
Индекс талия /бедра	0,90 ± 0,07	0,90 [0,85; 0,96]	(0,79; 1,06)
Индекс талия /рост	0,64 ± 0,07	0,64 [0,60; 0,69]	(0,54; 0,83)

### 2.2 Клинико - биохимические методы исследования.

При проведении антропометрии были включены следующие параметры:

1. Вес (кг) измерение проведено на медицинских весах (BF508 -Body Composition Monitor), участник при этом был без верхней одежды и обуви.

2. Рост (м) измеряли при помощи ростомера. Участник исследования без обуви становился спиной к стандартному ростомеру, планка ростомера спокойно опускалась на голову, результат считывался с точностью до 1см. Данные регистрировали в индивидуальную карту обследования.

3. По параметрам данных веса тела и роста участников высчитывался ИМТ
  4. Измерение объема талии (см). Использовали сантиметровую ленту, замеры проведены на срединной точке между нижним краем последнего ребра и верхней частью гребня подвздошной кости.
  5. Измерение объема бедер(см). После того, как пациент поставит ноги вместе при помощи сантиметровой измерительной ленты горизонтально по самой широкой части вокруг бедер.
- Все показатели заносились в индивидуальную регистрационную карту обследования участников.

### **Биохимические методы исследования**

Забор проб крови на лабораторные анализы проводили в утренние часы натощак. Концентрацию лептина нг/мл в сыворотке крови определяли при помощи метода ИФА - твердофазного иммуноферментного анализа. Оценка липидного статуса: общий ХС определяли энзиматическим (CHOD-PAP) методом. Уровень ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда (с использованием концентрации общего холестерина, липопротеидов высокой плотности и триглицеридов). Для изучения ЛПВП применяли колориметрический метод. При оценке данных липидного профиля ориентировались на Рекомендации экспертов NCEP/ATPIII: за гиперхолестеринемию принимали уровень общего ХС >5,2 ммоль/л, к гипертриглицеридемии относили уровень ТГ >1,7 ммоль/л. Коэффициент атерогенности (КА) определяли согласно следующей формуле:  $КА = (ОХ - ЛПВП) : ЛПВП$ .

Определение глюкозы крови натощак производилось после 12-часового голодания. Глюкозу определяли фотометрическим методом (референтные значения 3,89-5,83), результаты оценивались в ммоль/л. Уровень инсулина в плазме крови натощак определяли методом иммуноанализа (референтные значения 2,7-29,1) при соблюдении внутреннего и внешнего контроля качества. Результаты оценивались в мкМЕ/мл. Индекс инсулинорезистентности (IR НОМА) рассчитывали по формуле:  $IR \text{ НОМА} = \text{глюкоза натощак} \times \text{инсулин натощак} / 22,5$ . В норме индекс НОМА не превышает 2,7.

### **2.3 Анализ двухцепочечных разрывов ДНК лимфоцитов.**

С целью анализа разрывов ДНК лимфоцитов применялся непрямой иммунофлюоресцентный анализ для количественного определения фосфорилированного  $\gamma$ -H2AX (Ser 139) и 53BP1 на аппарате «AKLIDES» (Германия).

AKLIDES® Nuk Human Lymphocyte Complete Combi представляет собой набор реактивов для окрашивания и количественного определения фосфорилированных H2AX (Ser 139) и 53BP1 в лимфоцитах. Набор для анализа AKLIDES® Nuk Human Lymphocyte Complete Combi позволяет сделать видимыми двухцепочечные разрывы ДНК посредством непрямой

иммунофлюоресценции и затем автоматически проанализировать их с использованием системы AKLIDES® Nuk. При наличии двухцепочечного разрыва в клетке, фосфорилирование гистона H2AX по сериновому остатку 139 происходит за счет переноса фосфатного остатка. Белок P53 связывается с фосфорилированным 53BP1 H2AX ( $\gamma$ -H2AX) и регулирует ремонт двунитевых разрывов ДНК. Первичное антитело специфически связывается с фосфорилированным H2AX ( $\gamma$ -H2AX), вторичное антитело специфически связывается с 53BP1. На следующем этапе вторичное антитело, направленное против первичного антитела помечается флюорохромом. Полученный сигнал флюоресценции становится видимым в форме очага (точки изображения).

Принцип тестирования AKLIDES® Nuk Human Lymphocyte Complete Combi представляет собой непрямой иммунофлюоресцентный анализ для количественного определения фосфорилированного  $\gamma$ -H2AX (Ser 139) и 53BP1 в лимфоцитах с автоматизированной обработкой данных. Место нанесения „CONTROL“ служит в качестве контроля реакции на  $\gamma$ -H2AX в целях обеспечения стандартизированного измерения этого параметра. На первой стадии реакции изолированные клетки фиксируются на носителе объекта (A) при помощи фиксирующего раствора (F). После 15 минут инкубирования незафиксированные клетки удаляются путем промывки. На второй стадии реакции стенки фиксированных клеток разрываются при помощи пермеабилизирующего раствора (D). На последующем этапе промывки неспецифические места блокируются посредством BSA/ PBS буфера (B II/ B I). На третьей стадии реакции первичное антитело (E I) специфически связывается с фосфорилированным H2AX ( $\gamma$ -H2AX) вторичное антитело связывается с 53BP1. После инкубирования в течение 1 часа неспецифические соединения блокируются BSA/ PBS буфером (B II/ B I). На последней стадии реакции маркированное флюорохромом вторичное антитело (E II) связывается с первичным антителом (E I). После инкубирования в течение 1 часа несвязанные антитела удаляются путем промывки PBS (B I) буфером. В завершение места нанесения покрываются 1 каплей покрывного средства (G), содержащего DAPI и окрашивающего клетки, после чего места нанесения закрываются покрывными стеклами.

Оценка результатов. Для оценки результатов проводится автоматический анализ носителей объекта при помощи системы AKLIDES® Nuk и соответствующего программного обеспечения. Анализ производится путем подсчета 100 клеток на место нанесения при помощи программного обеспечения, были оценены следующие показатели: клетки с очагами разрывов, фокусы в целом, диаметры разрывов клеток, среднее количество очагов  $\gamma$ -H2AX на одну клетку, интенсивность окрашивания, процент позитивных клеток. При этом подсчитываются клетки одинаковой морфологии, не расположенные друг над другом и не находящиеся в апоптозе. Степень повреждения клеток зависит от количества очагов в клетке. Чем больше очагов в клетке, тем сильнее она повреждена.

## **2.4 Методы статистической обработки результатов исследования.**

Описательная статистика количественных переменных представлена в виде « $M \pm S$ » - среднего со стандартным отклонением. В графиках эти переменные представляются средним арифметическим значением и отображается точкой. Медиана представится горизонтальным отрезком. Межквартильный размах - прямоугольником, а максимальное и минимальное значения – вертикальными отрезками.

Непараметрический критерий Манна-Уитни использовался для сравнения двух групп по числовым переменным. Три и более группы сравнивались по методу Краскела - Уоллиса. Бинарные и номинальные показатели сравнивались между группами, вне зависимости от количества последних, по критерию Пирсона Хи-квадрат. Для анализа корреляций использовали метод Спирмена (ранговая корреляция).

Для построения моделей прогнозирования ключевых бинарных показателей применялось дерево классификаций. Метод позволяет оценить вероятность целевых событий в зависимости от соответствующих уровней независимых факторов, при этом сегментировать респондентов на рискованные классы. Последовательно изучается эффект влияния отдельных переменных и предоставляется одномерное ветвление для анализа роли всех показателей. Качество полученных моделей оценивалось с помощью ROC-анализа.

T-критерий Вилкоксона - непараметрический статистический тест (критерий), используемый для проверки различий между двумя выборками парных или независимых измерений по уровню какого-либо количественного признака, измеренного в непрерывной или в порядковой шкале. Суть метода состоит в том, что сопоставляются абсолютные величины выраженности сдвигов в том или ином направлении. Для этого сначала все абсолютные величины сдвигов ранжируются, а потом суммируются ранги.

Отношения шансов с доверительным интервалом определяли с помощью программы Statresearch Exel, математический пакет R.

Уровень статистической достоверности считался при 0,05. Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10.

## **3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **3.1 Клинико-лабораторная характеристика избыточной массы тела и ожирения у взрослого населения Западного региона Казахстана**

Исследование проведено на территории Западного Казахстана (Актюбинская и Западно-Казахстанская областей).

Критерии включения: взрослые в возрасте от 18 лет; документированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие в анамнезе эндокринных заболеваний (сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы и надпочечников), хронические декомпенсированные заболевания внутренних органов, беременность, лактация. Набор пациентов проводился методом случайной выборки с учетом возрастного-полового состава населения в публичных местах. От участников исследования перед проведением обследования было получено документированное информированное согласие. Общее количество участников в исследовании составило 1200 человек.

В нашем исследовании выявлено, что половина взрослого населения (48%) имеет избыточный вес и ожирение (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>) (рисунок 3).

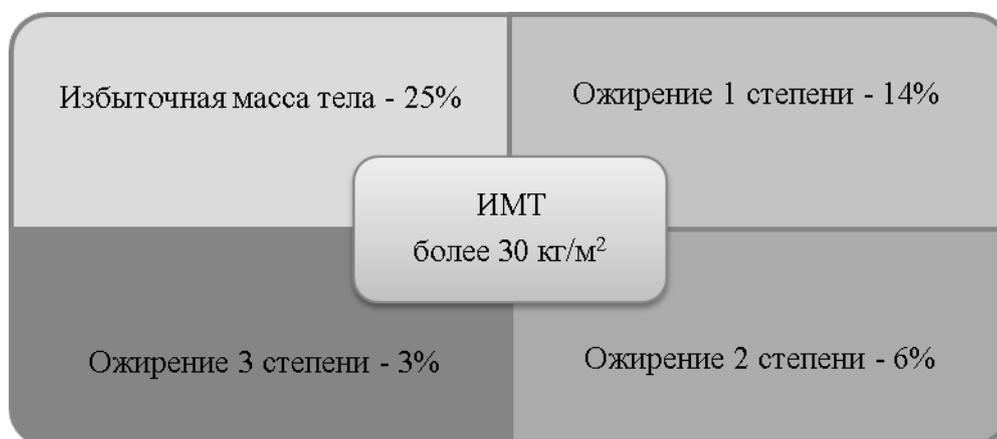


Рисунок 3 Распространенность избыточной массы тела и ожирения у взрослых в Западном Казахстане

Анализ распространенности ожирения и ИМ тела среди мужчин и женщин показал значимые различия между показателями.

Избыточная МТ (70,37±3,16%) (p<0.001;t=7,02) и ожирение (63,04±3,65%) (p<0.001;t=4,33) отмечалось в большинстве у лиц женского пола, по сравнению с представителями мужского пола (29,63±4,86% и 36,96±4,77% соответственно).

В таблице 3 представлена частота избыточной массе тела и ожирения в зависимости от пола обследуемых. Независимо от ИМТ наибольшая разница отмечается по частоте избыточной массе тела (p<0.001; t=11,86) и ожирению 1 ст. (p<0.001; t=5,98). При ожирении 3 степени разница между показателями женщин и мужчин уменьшается.

Таблица 3 - Частота избыточной массы тела и ожирения среди обследованных мужчин и женщин.

ИМТ	Мужчины,%	Женщины,%	p
Избыточная МТ	29,63	70,37	p<0.001; t=11,86
Ожирение 1 ст.	34,68	65,32	p<0.001; t=5,98
Ожирение 2 ст.	44,29	55,71	p<0.001; t=1,36
Ожирение 3 ст.	33,33	66,67	p<0,005; t=2,87

Примечание: p – уровень значимости по t-критерию Стьюдента.

На рисунке 4 представлен удельный вес женщин и мужчин в зависимости от ИМТ. Наибольшая разница отмечается по частоте избыточной массе (p<0,001; t=11,86) и ожирению 1 степени (p<0,001; t=5,98). При ожирении 2 степени разница между показателями женщин и мужчин уменьшается. Чаще всего ожирением и избыточной массой тела страдали женщины, вдвое чаще при ожирении (p<0,001;t=4,33) и в 3 раза больше при избыточной массе тела (p<0,001;t=7,02).

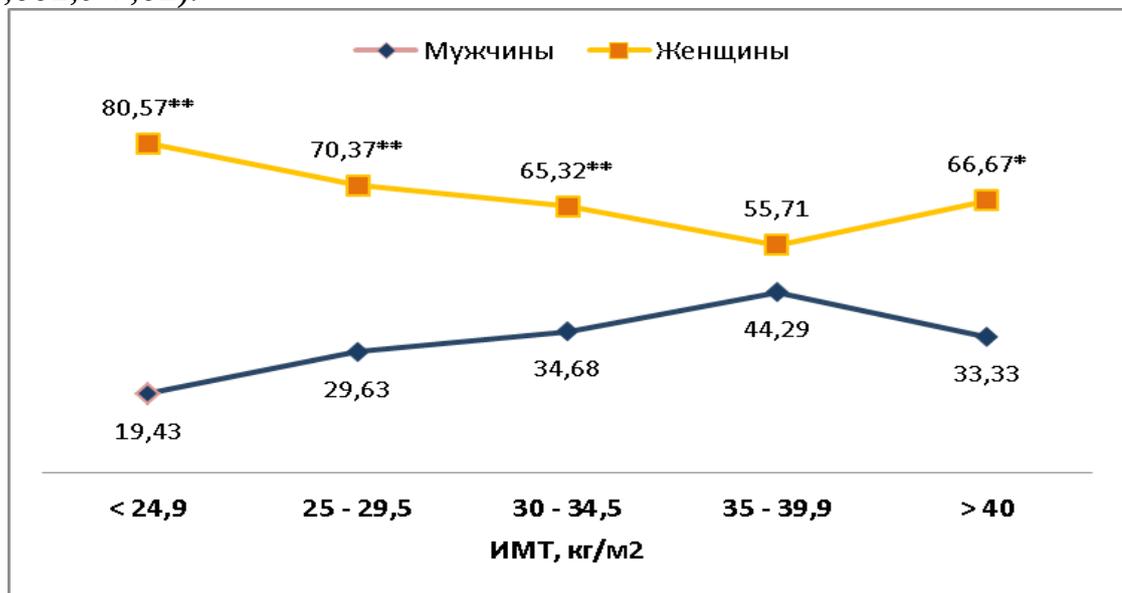


Рисунок 4 Удельный вес женщин и мужчин в зависимости от ИМТ (%).  
Примечание: \* - p<0,005; \*\* - p<0,001.

В возрасте 18-60 лет частота ожирения составляет среди мужчин до 12,88%, среди женщин до 23,88%. Но в группе от 18-20 лет распространенность отмечается выше у мужчин, далее в возрастной группе 20-30 лет он превосходит у женщин, достигая пика различий в 40-50-60 лет p<0,001, t=3,52 ; p<0,05, t=2,27). Распространенность ожирения среди женского населения выше в полтора раза, чем среди мужчин (рисунок 5).

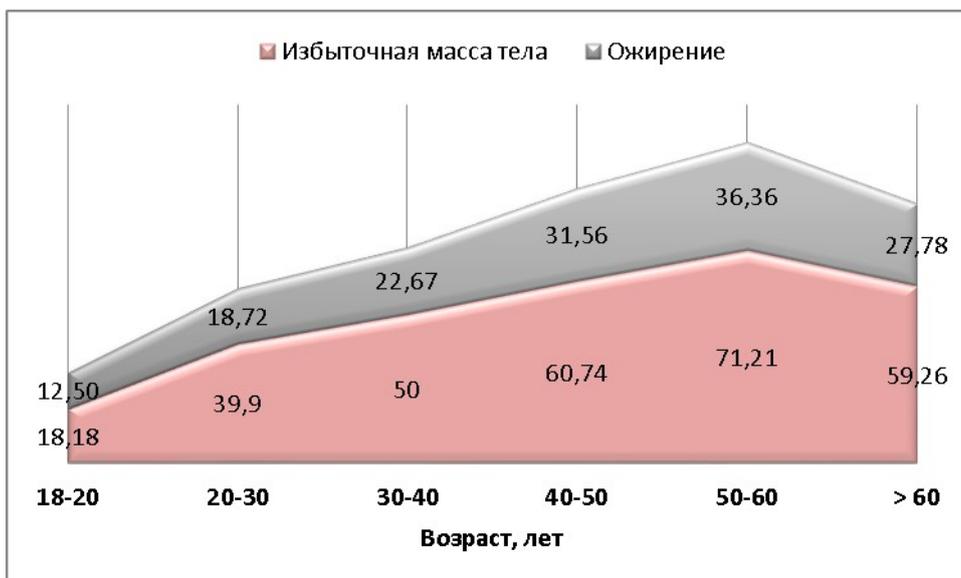
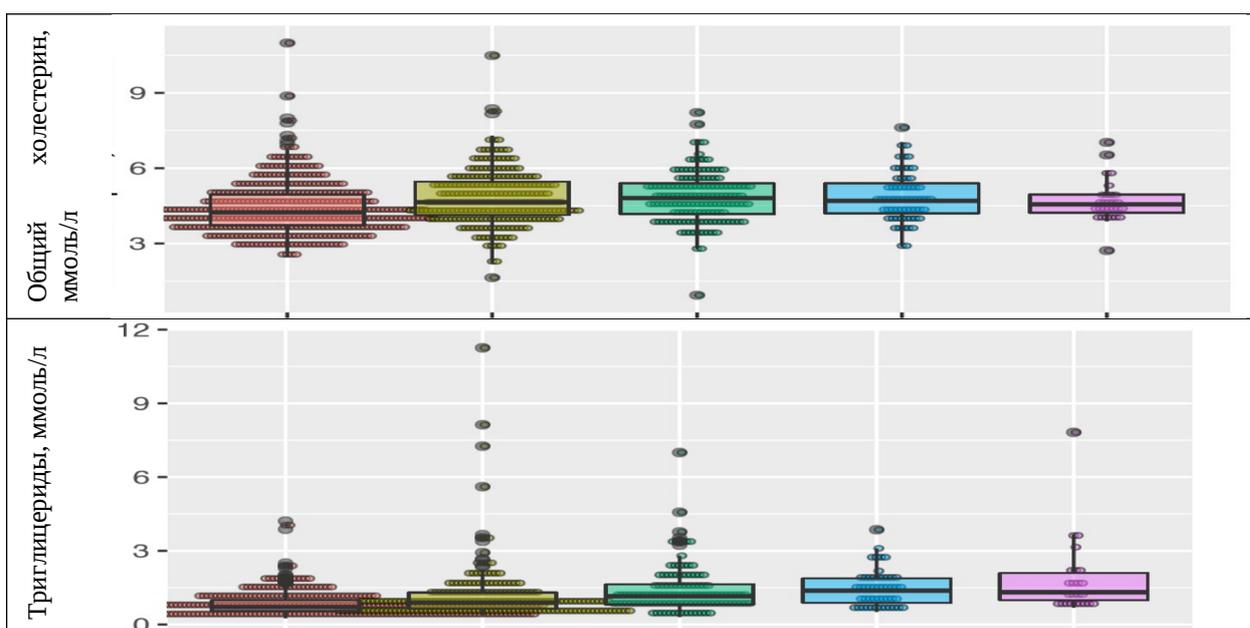


Рисунок 5 Частота ожирения и избыточной массы тела с учетом возрастных групп (%)

Примечание: \* -  $p < 0,05$  и \*\*  $p < 0,001$  уровень значимости между мужчинами и женщинами

Резюмируя анализ частоты ожирения и избыточной МТ в исследовании получены значимые различия показателей между участниками мужского и женского пола.

Далее проведен анализ уровня липидов крови в зависимости от веса обследуемых. На рисунке 6 представлены данные анализа липидного профиля в зависимости от ИМТ без учета гендерных различий. При анализе данных содержание ОХ, ТГ, ЛПНП, коэффициента атерогенности - отмечается линейное увеличение с ростом МТ, кроме ЛПВП, где отмечается закономерное снижение показателей.



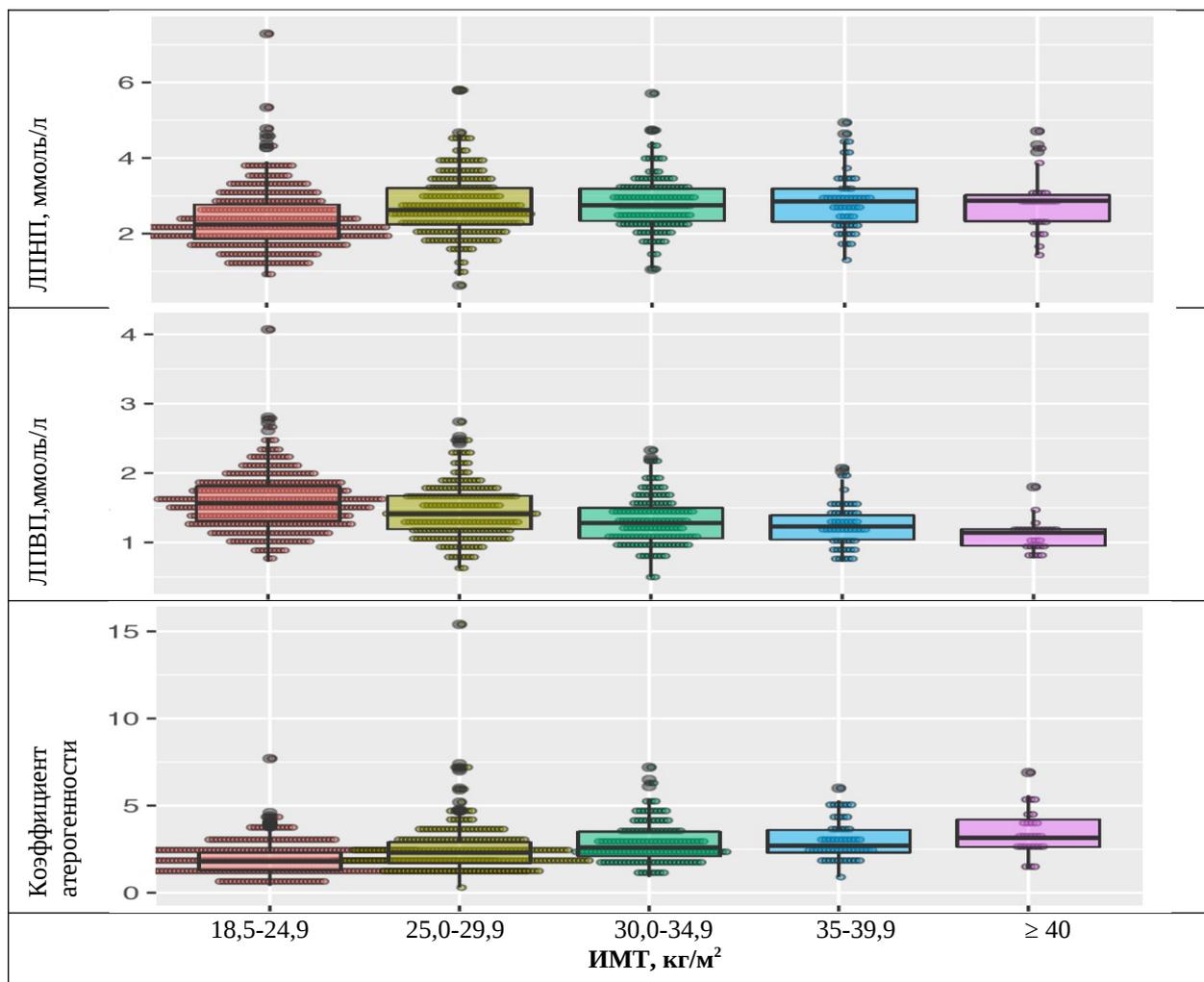


Рисунок 6 Значения липидов крови в зависимости от массы тела без учета пола обследуемых.

Результаты сопоставления липидного профиля респондентов в зависимости от ИМТ представлены в таблице 4. При сравнении показателей липидного профиля в зависимости от ИМТ выявлены значимые различия по всем показателям между участниками 1 группы и 2 группы, включая ожирение. Исключение составил уровень ОХ ( $p=0.07$ ), где при ожирении 3 степени не выявлено значимых различий при сравнении с контрольной группой. Различия между 2 и 3,4,5 группами выявлены при анализе уровня ТГ, ЛПВП и коэффициента атерогенности. По уровню ОХС и ЛПНП не выявлены различия в липидах крови при избыточной массе тела и с ожирением различной степени выраженности.

Таблица 4 - Уровень значимости различий ( $p$ ) между показателями липидного профиля в зависимости от ИМТ без учета пола обследованных

ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	18,5- 24,9 кг/м <sup>2</sup>	25 - 29,5 кг/м <sup>2</sup>	30 - 34,5 кг/м <sup>2</sup>	35 - 39,9 кг/м <sup>2</sup>
Общий холестерин				
25 - 29,5	<0.001	-	-	-

30 - 34,5	<0.001	0.671	-	-
35 - 39,9	0.0015	0.785	0.785	-
Более 40	0.070	0.785	0.564	0,785
ТГ				
25 - 29,5	<0.001	-	-	-
30 - 34,5	<0.001	<0.001	-	-
35 - 39,9	<0.001	<0.000	0.212	-
Более 40	<0.001	<0.001	0.192	0.586
ЛПНП				
25 - 29,5	<0.001	-	-	-
30 - 34,5	<0.001	0.489	-	-
35 - 39,9	<0.001	0.489	0.970	-
Более 40	0.007	0.750	0.970	0,970
ЛПВП				
25 - 29,5	<0.001	-	-	-
30 - 34,5	<0.001	<0.001	-	-
35 - 39,9	<0.001	<0.000	0.200	-
Более 40	<0.001	<0.001	0.0015	0.039
Коэффициент атерогенности				
25 - 29,5	<0.001	-	-	-
30 - 34,5	<0.001	<0.000	-	-
35 - 39,9	<0.001	<0.000	0.236	-
Более 40	<0.001	<0.000	0.02	0,15

Проведенный корреляционный анализ показал значимую положительную сильную линейную связь коэффициента атерогенности ( $r=0,99$ ), ЛПНП ( $r=0,95$ ), триглицеридов ( $r=0,95$ ), среднюю связь ОХ ( $r=0,49$ ) и отрицательную сильную связь ЛПВП ( $r=-0,99$ ) с ИМТ. Выявлены умеренные положительные взаимосвязи возраста с ОХС ( $r=0,45$ ) и ЛПНП ( $r=0,44$ ).

В соответствии с рисунком 7 представлены данные частоты отклонений липидов крови от нормативов у мужчин и женщин. Отмечается превышение показателей у мужчин по сравнению с женщинами. Значимые различия отмечаются по коэффициенту атерогенности ( $p<0.001$ ;  $t=7,17$ ); по ТГ ( $p<0.001$ ;  $t=4,04$ ); по ЛПНП ( $p<0.005$ ;  $t=3,23$ ).

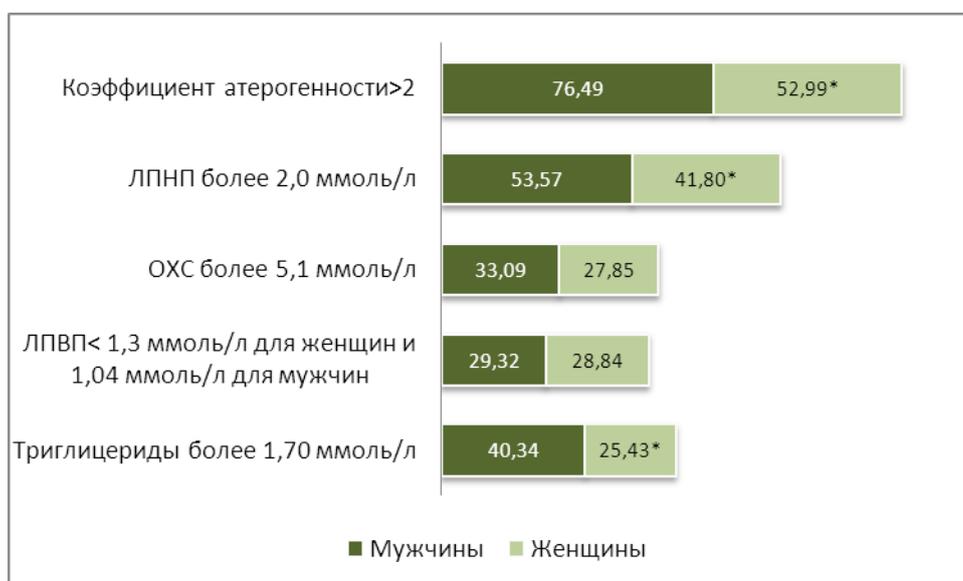


Рисунок 7 Частота дислипидемии у мужчин и женщин Западного Казахстана (%)

Примечание: \* -  $p < 0,05$  между мужчинами и женщинами по t-критерию Стьюдента.

Те же тенденции сохраняются при анализе абсолютных значений липидов крови. Отмечаются значимые различия по всему профилю липидов, кроме значений ОХС (таблица 5).

Таблица 5 - Содержание липидов крови у мужчин и женщин

Липиды	Мужчины Me (q25–q75)	Женщины Me (q25–q75)	p
Триглицериды	1,47(1,06-2,20)	1,29(0,89-1,96)	$p=0.01; z=-2,38$
Общий холестерин	4,81(4,30-5,50)	4,73(4,17-5,38)	$p=0.18; z=-1,33$
ЛПВП	1,07(0,95-1,25)	1,27(1,06-1,55)	$p=0.00; z=5,82$
ЛПНП	2,98(2,58-3,54)	2,85(2,41-3,41)	$p=0.06; z=-1,84$
Коэффициент атерогенности	3,40(2,70-4,45)	2,60(2,10-3,50)	$p = 0.00; z=-5,60$

Примечание: p-уровень значимости по критерию Манна-Уитни

Таким образом, для оценки липидного спектра необходимо определение концентрации ОХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП и индекса атерогенности. Более половины обследованных (59,18%) имели повышенный индекс атерогенности. Превышение нормативных значений ЛПНП отмечалось у 44,91% взрослых. Треть обследованного населения имела повышенные значения ОХС (29,29%), ТГ (29,69%), ЛПНП с учетом гендерных нормативов (28,96%).

### 3.1.1 Концентрация лептина в сыворотке крови в зависимости от ИМТ

Лептин является пептидным гормоном, секретируемый жировыми клетками адипоцитами, центральным действием данного гормона является регуляция аппетита и энергетических затрат.

В нашем исследовании проведена оценка циркулирующего лептина в крови с учетом индекса массы тела, а также с данными липидного спектра и углеводного обмена. В таблице 6 представлена характеристика обследованных участников исследования и приведены биохимические показатели крови.

Таблица 6 - Общая характеристика и биохимические показатели участников исследования

Показатель	Группы ИМТ					Уровень P (df=4)
	18,5-24,9	25,0-29,9	30,0-34,9	35,0-39,9	Более 40,0	
<b>Антропометрия</b>						
Возраст, лет	37,82 ± 13,34	44,73 ± 1,34	41,56 ± 13,79	42,32 ± 12,2	37,28 ± 11,76	0,0405
Индекс талия/бедра	0,83 ± 0,08	0,88 ± 0,07	0,90 ± 0,07	0,89 ± 0,07	0,91 ± 0,08	<0,0001
Индекс талия/рост	0,48 ± 0,06	0,54 ± 0,05	0,59 ± 0,04	0,65 ± 0,05	0,71 ± 0,06	<0,0001
<b>Анализы</b>						
ОХ, ммоль/л	4,70 ± 1,14	4,89 ± 0,83	4,91 ± 0,85	5,05 ± 0,97	4,62 ± 0,77	0,2824
ЛПВП, ммоль/л	1,45 ± 0,31	1,25 ± 0,28	1,17 ± 0,27	1,19 ± 0,29	1,10 ± 0,29	<0,0001
ЛПНП, ммоль/л	3,01 ± 0,91	3,43 ± 0,78	3,40 ± 0,77	3,40 ± 0,96	3,11 ± 0,66	0,1358
ТГ, ммоль/л	1,14 ± 1,63	1,23 ± 0,54	2,00 ± 1,62	2,30 ± 2,07	1,78 ± 0,95	<0,0001
Коэффициент атерогенности	2,39 ± 1,13	3,05 ± 0,96	3,38 ± 1,02	3,40 ± 1,25	3,38 ± 1,09	<0,0001
Инсулин, uU/ml	6,92 ± 10,57	11,91 ± 7,79	18,35 ± 17,13	24,88 ± 17,78	25,80 ± 13,76	<0,0001
Глюкоза, ммоль/л	5,34 ± 2,35	5,41 ± 1,43	6,55 ± 3,70	6,55 ± 3,31	5,88 ± 0,77	<0,0001
Индекс НОМА	1,93 ± 4,85	2,96 ± 2,31	5,16 ± 5,44	7,59 ± 7,74	6,74 ± 3,55	<0,0001
НbA1C, %	5,60 ± 1,06	5,95 ± 1,38	6,67 ± 2,85	6,38 ± 1,80	5,87 ± 0,68	<0,0001
Лептин, нг/мл	10,54 ± 6,98	18,00 ± 20,47	18,57 ± 15,53	22,53 ± 10,89	57,32 ± 28,79	<0,0001
Примечание: уровень значимости p по методу Краскела - Уоллиса						

Концентрация лептина в сыворотке в зависимости от показателя индекса массы тела показана на рисунке 8. Уровень лептина наиболее высокий при ожирении 3 степени.

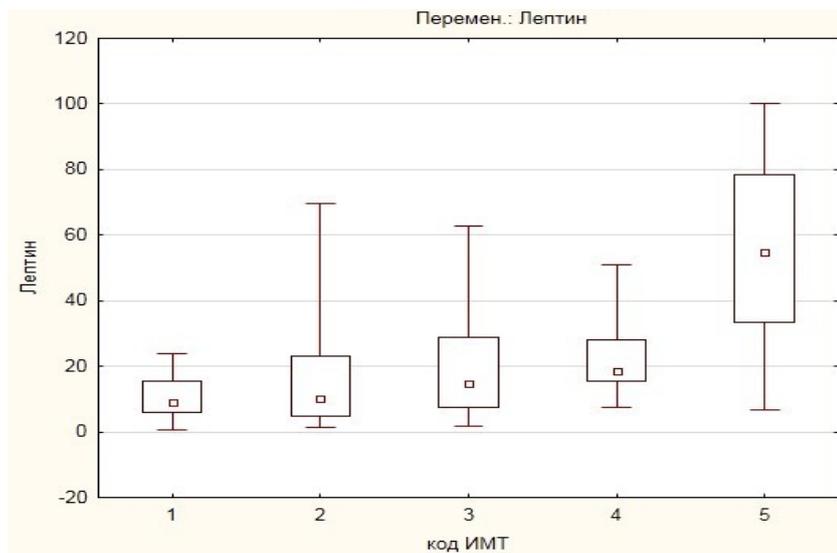


Рисунок 8 - Уровень лептина в сыворотке крови в зависимости от показателя индекса массы тела

Проведенный анализ содержания лептина сыворотки в зависимости от возраста (рис. 9) между группами не имеет значимых различий ( $df=3$ ;  $p=2,32$ ).

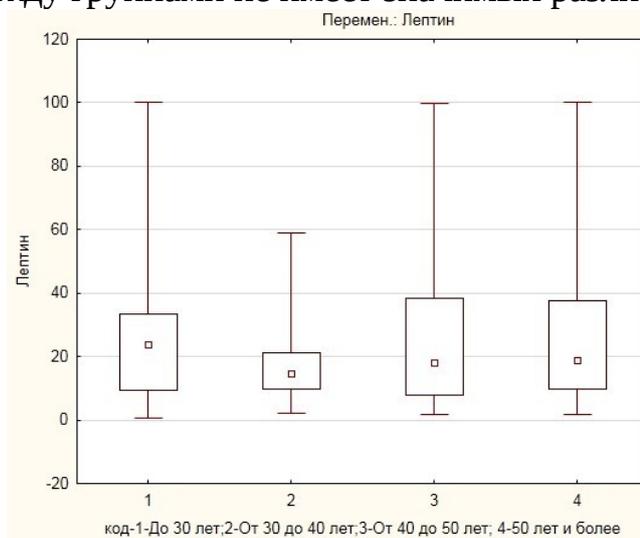


Рисунок 9 - Концентрация лептина в сыворотке крови обследованных разных возрастных групп

Анализ значений содержания лептина в сыворотке показал значимые различия по полу. У женщин он составил 24,20 нг/мл, у мужчин - 12,89 нг/мл. В нашем исследовании статистически значимое различие сывороточной концентрации лептина обнаружено в исследуемой группе женщин по отношению к мужской группе (в среднем на 15,3;  $P < 0,0001$ ).

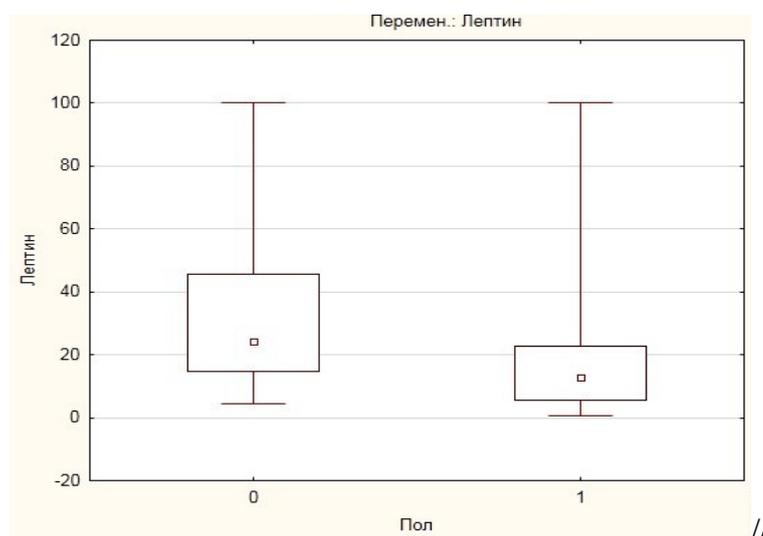


Рисунок 10 – Концентрация лептина сыворотке крови в зависимости от пола (U критерий Манна-Уитни)

Сходные гендерные различия были выявлены в других работах, при этом также обнаружена положительная корреляция уровня лептина с ИМТ у обследованных обоих полов [176,177,178]. Гендерные различия, по-видимому, обусловлены влиянием половых гормонов, принимающих участие в контроле секреции лептина и имеющих решающее влияние на активность нейрогуморальной жировой ткани.

Анализ взаимосвязи концентрации лептина с липидным профилем, углеводным обменом и антропометрическими данными с использованием коэффициента корреляции Спирмена показал, что имеется положительная связь с ИМТ ( $\rho=0,57^{**}$ ,  $p<0.01$ ), с уровнем инсулина ( $\rho=0,28^{**}$ ,  $p <0.01$ ) и индексом НОМА ( $\rho=0,21^*$ ,  $p <0.05$ ).

Таким образом, в нашей работе содержание лептина в сыворотке коррелирует с ИМТ, наиболее высокие показатели отмечались при ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>; выявлена прямая взаимосвязь лептина с инсулином и индексом НОМА. Аналогичная связь повышения уровня лептина в сыворотке с ожирением и инсулинорезистентностью показана в других исследованиях [179,180,181]. Определение уровня лептина дает возможность для более точной характеристики ожирения, лучшего прогноза в дальнейшем при лечении ожирения и профилактики риска сопутствующих заболеваний, связанных с гиперлептинемией.

### 3.2 Изучение уровня повреждения ДНК лимфоцитов крови в зависимости от ИМТ.

Проведено изучение взаимосвязей ожирения с двухцепочечными разрывами ДНК лимфоцитов. Набор пациентов проводился методом случайной выборки с учетом возрастно-полового состава населения в публичных местах. Для отбора в исследования принимали участие волонтеры (резиденты), которые приглашали пациентов на исследование.

На данном этапе исследования общее количество исследуемых составило 236 участников. Данные повреждения ДНК лимфоцитов обследованных лиц представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Общая характеристика обследованных лиц (2.1этап)

<b>Показатель</b>	<b>M ± S</b>	<b>Me [LQ; UQ]</b>
Возраст, лет	40,41 ± 12,86	42,00 [28,00;51,00]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,32 ± 8,01	30,94 [24,80;36,71]
Индекс талия/бедра	0,88 ± 0,08	0,87 [0,81;0,94]
Индекс талия/рост	0,58 ± 0,10	0,58 [0,51;0,65]
клетки с очагами разрывов, п канал разрывов	19,97 ± 3,01	3,00 [1,00;31,00]
фокусы в целом, п канал разрывов	42,09 ± 7,66	4,00 [1,00;53,00]
диаметр разрывов клеток, μm канал разрывов	0,48 ± 0,20	0,50 [0,43;0,60]
интенсивность свечения, AU канал разрывов	83,22 ± 3,84	69,10 [58,73;104,00]
среднее количество разрывов на одну клетку, п канал разрывов	0,95 ± 0,04	0,03 [0,01;0,51]
процент поврежденных клеток, % канал разрывов	19,48 ± 2,92	2,80 [1,03;26,14]
клетки с очагами разрывов, п канал репарации	48,97 ± 3,08	46,00 [30,50;62,00]
фокусы в целом, п канал репарации	97,42 ± 1,03	73,00 [43,50;108,00]
диаметр разрывов клеток, μm канал репарации	0,56 ± 0,06	0,56 [0,53;0,59]
интенсивность свечения, AU канал репарации	425,96 ± 17,96	372,56 [311,49;483,85]
среднее количество разрывов на одну клетку, п канал репарации	0,86 ± 0,09	0,66 [0,38;0,92]
процент поврежденных клеток, % канал репарации	42,39 ± 0,22	41,35 [27,44;54,30]

Для изучения уровня повреждения ДНК лимфоцитов крови в зависимости от показателя индекса массы тела проанализированы следующие показатели: «Клетки с очагами разрывов», «Фокусы в целом», «Диаметр разрывов клеток», «Среднее количество очагов на одну клетку», «Интенсивность свечения», «Процент поврежденных клеток».

Таблица 8 - Сравнение показателей разрывов ДНК в зависимости от ИМТ

Показатель	Группы ИМТ					Уровень Р
	18,5-24,9 (N=67)	25,0-29,9 (N=37)	30,0-34,9 (N=48)	35,0-39,9 (N=44)	≥40,0 (N=40)	
<b>Канал разрывов (FITC)</b>						
клетки с очагами разрывов, п	13,72 ± 2,67	23,43 ± 3,37	16,28 ± 2,95	12,61 ± 2,47	39,70 ± 3,06	<0,0001
фокусы в целом, п	24,13 ± 5,61	54,73 ± 8,11	45,57 ± 8,02	43,30 ± 8,84	55,05 ± 4,86	<0,0001
диаметр разрывов клеток, μm	0,48 ± 0,21	0,45 ± 0,22	0,44 ± 0,21	0,51 ± 0,21	0,52 ± 0,08	0,2622
интенсивность свечения, AU,	73,92 ± 32,76	84,58 ± 38,42	82,57 ± 36,35	79,74 ± 39,21	102,17 ± 43,44	0,0040
среднее количество очагов γ-H2AX на одну клетку, п	0,44 ± 0,01	0,65 ± 0,02	1,37 ± 0,91	0,45 ± 0,12	2,04 ± 0,02	<0,0001
процент поврежденных клеток, %	9,74 ± 2,18	23,79 ± 3,22	15,64 ± 2,74	13,22 ± 2,60	43,23 ± 3,01	<0,0001

Диаграммы размаха с учетом ИМТ по данным параметров канала разрывов (FITC): «Клетки с очагами разрывов», «Фокусы в целом», «Диаметры разрывов», «Среднее количество очагов на одну клетку», «Интенсивность свечения», «Процент поврежденных клеток» показаны на рисунках 11-16, попарные сравнения в таблицах 9-14 (с использованием метода Краскела-Уоллиса).

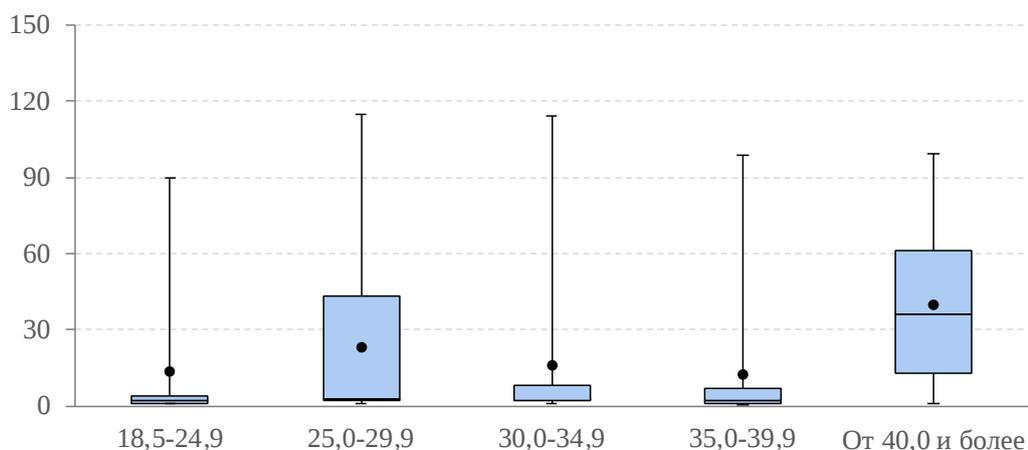


Рисунок 11 – «Клетки с очагами разрывов» по группам ИМТ

Таблица 9 - Попарные сравнения показателя «Клетки с очагами разрывов»

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа
--	----------	----------	----------	----------	----------

1 группа		2,606	1,979	1,027	5,754**
2 группа	2,606		0,715	1,500	2,699
3 группа	1,979	0,715		0,845	3,594**
4 группа	1,027	1,500	0,845		4,350**
* - статистическая значимость на уровне $p \leq 0,05$ .					
** - статистическая значимость на уровне $p \leq 0,01$ .					

По показателю «Клетки с очагами разрывов» получены достоверное увеличение в группе с 3 степенью ожирения по сравнению с контрольной группой.

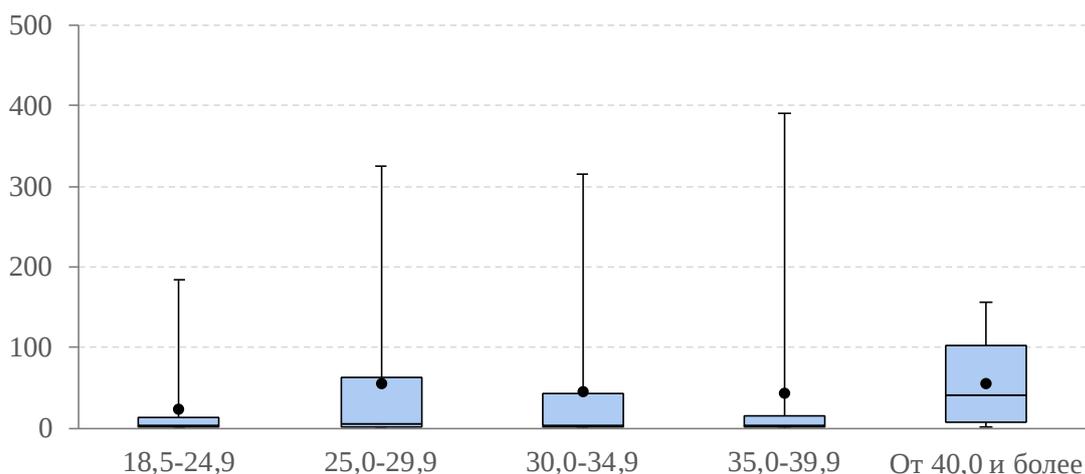


Рисунок 12 – «Фокусы в целом» по группам ИМТ

Таблица 10 - Попарные сравнения показателя «Фокусы в целом»

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа
1 группа		2,666	2,705	0,798	4,448**
2 группа	2,666		0,142	1,753	1,502
3 группа	2,705	0,142		1,715	1,738
4 группа	0,798	1,753	1,715		3,359**
* - статистическая значимость на уровне $p \leq 0,05$ .					
** - статистическая значимость на уровне $p \leq 0,01$ .					

По показателю «Фокусы в целом» отмечается увеличение в 5 группе по сравнению с контрольной группой.

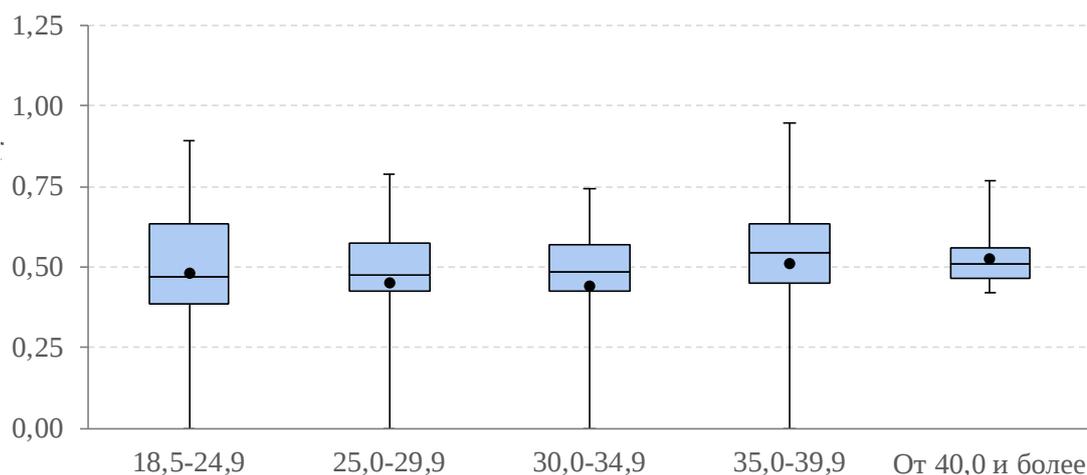


Рисунок 13 – «Диаметр разрывов клеток» по группам ИМТ

Таблица 11 - Попарные сравнения показателя «Диаметр разрывов клеток»

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа
1 группа		0,297	0,447	1,589	0,995
2 группа	0,297		0,110	1,655	1,138
3 группа	0,447	0,110		1,8755	1,319
4 группа	1,589	1,655	1,875		0,501

По показателю «Диаметр разрывов клеток» не отмечается достоверных изменений в изученных группах.

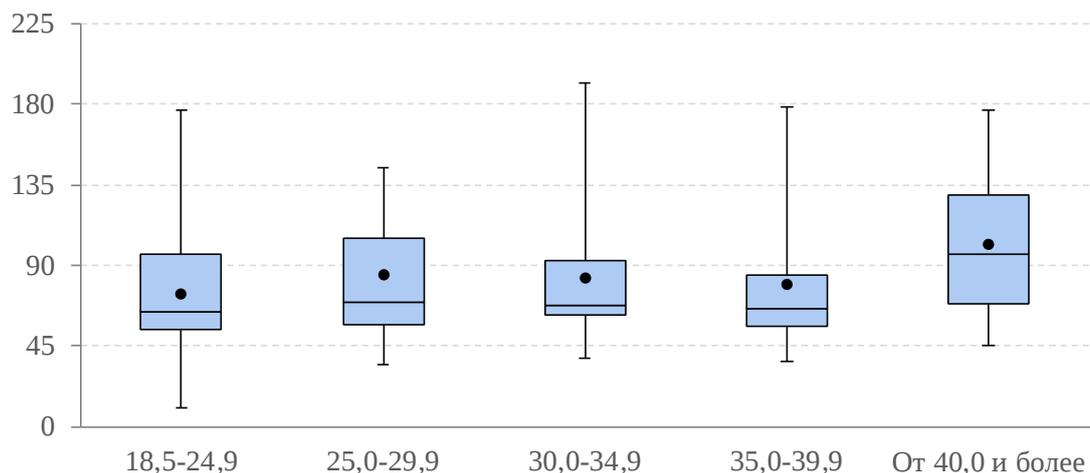


Рисунок 14 - «Интенсивность свечения, AU» по группам ИМТ.

Таблица 12 - Попарные сравнения показателя «Интенсивность свечения»

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа
1 группа		1,298	1,329	0,315	3,716**
2 группа	1,298		0,058	0,917	2,089

3 группа	1,329	0,058		0,914	2,275
4 группа	0,315	0,917	0,914		3,119**
* - статистическая значимость на уровне $p \leq 0,05$ .					
** - статистическая значимость на уровне $p \leq 0,01$ .					

По показателю «Интенсивность свечения» отмечается достоверное изменение в группе с 3 степенью ожирения по сравнению с контрольной группой.

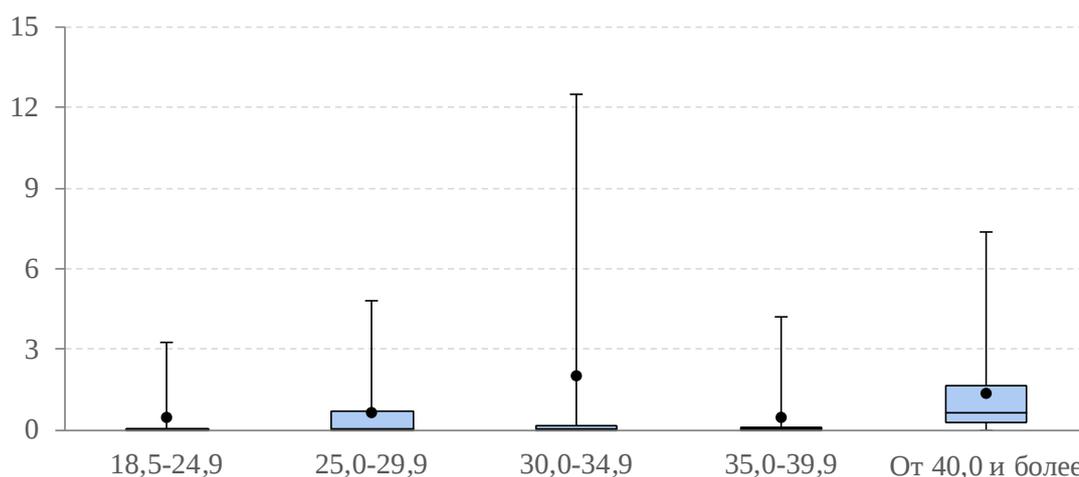


Рисунок 15 - «Среднее количество очагов на одну клетку» по группам ИМТ

Таблица 13 - Попарные сравнения показателя «Среднее количество очагов на одну клетку»

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа
1 группа		2,115	2,295	0,938	5,954**
2 группа	2,115		0,015	1,126	3,316**
3 группа	2,295	0,015		1,214	3,500**
4 группа	0,938	1,126	1,214		4,612**
* - статистическая значимость на уровне $p \leq 0,05$ .					
** - статистическая значимость на уровне $p \leq 0,01$ .					

По показателю «Среднее количество очагов на одну клетку» получены достоверное увеличение в группе с 3 степенью ожирения по сравнению с контрольной группой.

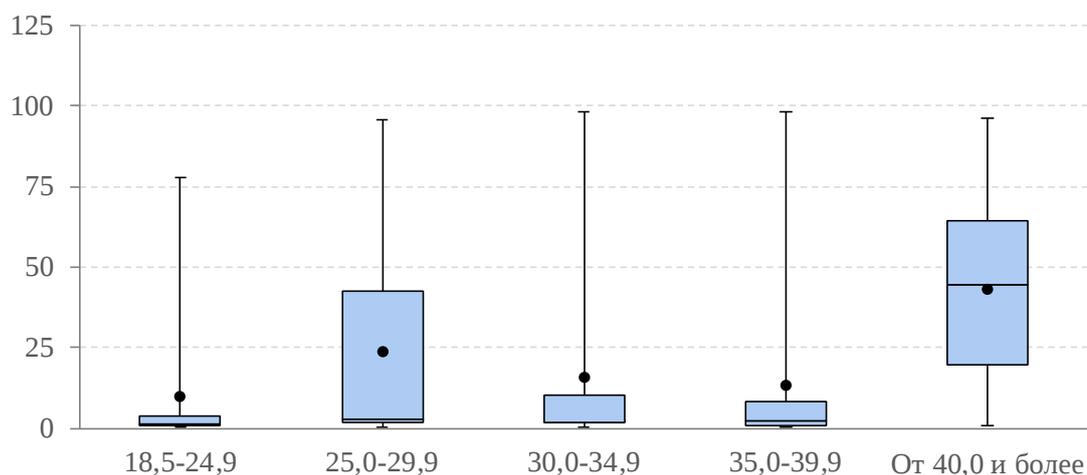


Рисунок 16 – «Процент поврежденных клеток» по ИМТ

Таблица 14 - Попарные сравнения показателя «Процент поврежденных клеток»

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа
1 группа		2,673	1,961	1,389	6,580**
2 группа	2,673		0,793	1,246	3,363**
3 группа	1,961	0,793		0,493	4,377**
4 группа	1,389	1,246	0,493		4,783**

\* - статистическая значимость на уровне  $p \leq 0,05$ .  
 \*\* - статистическая значимость на уровне  $p \leq 0,01$ .

Значимые различия выявлены в пятой группе - ожирение 3 степени по отношению к первой группе - нормальная масса тела в 4,5 раза,  $P < 0,0001$ .

Результаты данных анализа параметров с учетом индекса массы тела по каналу репарации представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Показатели репарации ДНК с учетом ИМТ

Показатель	Группы ИМТ					Уровень P (df=4)
	18,5-24,9 (N=67)	25,0-29,9 (N=37)	30,0-34,9 (N=48)	35,0-39,9 (N=44)	От 40,0 и более (N=40)	
<b>Канал репарации (APC)</b>						
клетки с очагами разрывов, п	46,82 ± 2,56	48,57 ± 2,67	45,91 ± 2,53	54,11 ± 4,61	50,85 ± 2,81	0,8924
фокусы в целом, п	75,27 ± 54,47	110,11 ± 14,21	85,11 ± 8,48	107,84 ± 12,59	125,80 ± 11,11	0,5202
диаметр разрывов клеток, $\mu\text{m}$	0,56 ± 0,05	0,56 ± 0,04	0,57 ± 0,04	0,55 ± 0,09	0,56 ± 0,06	0,7831
интенсивность свечения, AU	410,69 ± 14,69	438,81 ± 14,16	357,35 ± 15,93	416,25 ± 17,82	530,95 ± 23,64	$< 0,0001$
среднее количество очагов $\gamma\text{-H2AX}$ на одну клетку, п	0,76 ± 0,09	1,00 ± 0,12	0,77 ± 0,69	0,87 ± 0,10	0,96 ± 0,09	0,8274
процент поврежденных клеток, %	39,06 ± 18,06	44,13 ± 23,58	40,83 ± 21,41	41,78 ± 23,32	48,87 ± 25,83	0,5473

Было обнаружено статистически значимое различие по параметру «Интенсивность свечения» между группами «Ожирение 3 степени» и «Ожирение 1 степени» ( $p < 0,0001$ ).

Диаграммы размаха с учетом ИМТ по данным параметров: «Клетки с очагами разрывов», «Фокусы в целом», «Диаметры разрывов», «Среднее количество очагов на одну клетку», «Интенсивность свечения», «Процент поврежденных клеток» показаны на рисунках 17-22 (с использованием метода Краскела-Уоллиса), попарные сравнения в таблицах 15-23.

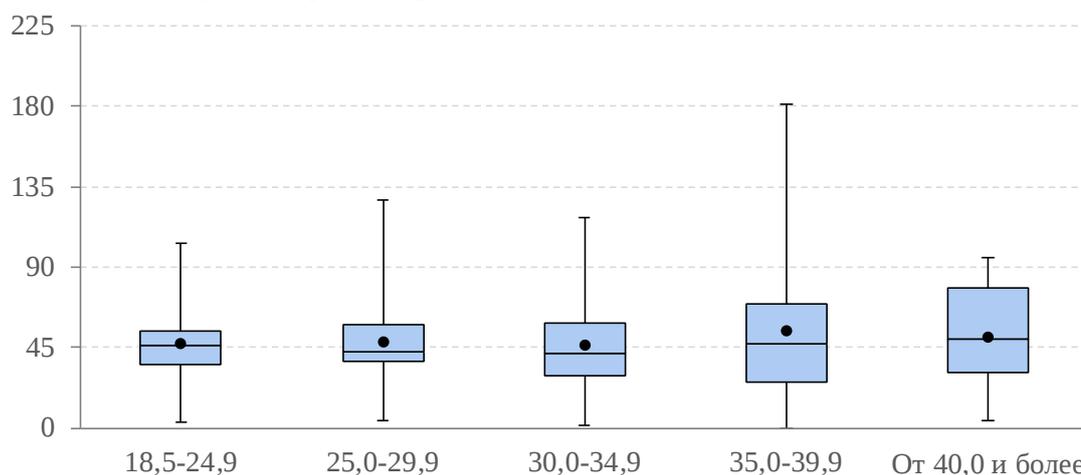


Рисунок 17- Диаграммы размаха по показателю «Клетки с очагами разрывов» по группам ИМТ по каналу репарации

Таблица 16 - Попарные сравнения показателя «Клетки с очагами разрывов» по каналу репарации

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа
1 группа		0,151165	0,174763	0,248336	0,884307
2 группа	0,151165		0,292172	0,077227	0,638921
3 группа	0,174763	0,292172		0,388232	0,975959
4 группа	0,248336	0,077227	0,388232		0,588231

По данному показателю не отмечается восстановление репарации ДНК в изученных группах.

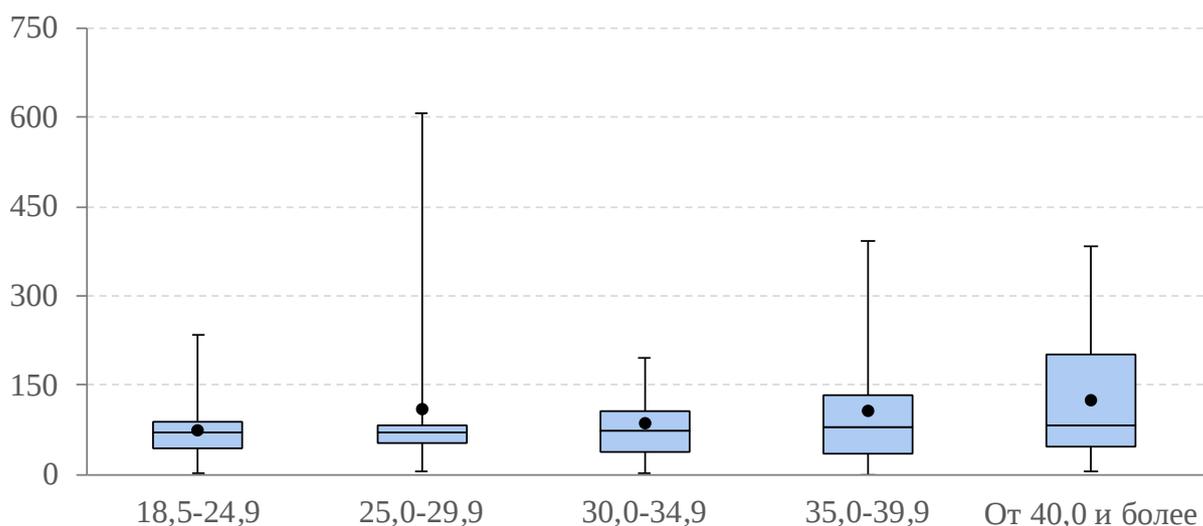


Рисунок 18 – Диаграмма размаха по показателю «Фокусы в целом» по группам ИМТ, канал репарации.

Таблица 17 - Попарные сравнения показателя «Фокусы в целом» по каналу репарации

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа
1 группа		0,290944	0,404802	0,719616	1,733316
2 группа	0,290944		0,079302	0,358852	1,257145
3 группа	0,404802	0,079302		0,298494	1,251946
4 группа	0,719616	0,358852	0,298494		0,946159

По данному показателю не отмечается изменений в изученных группах.

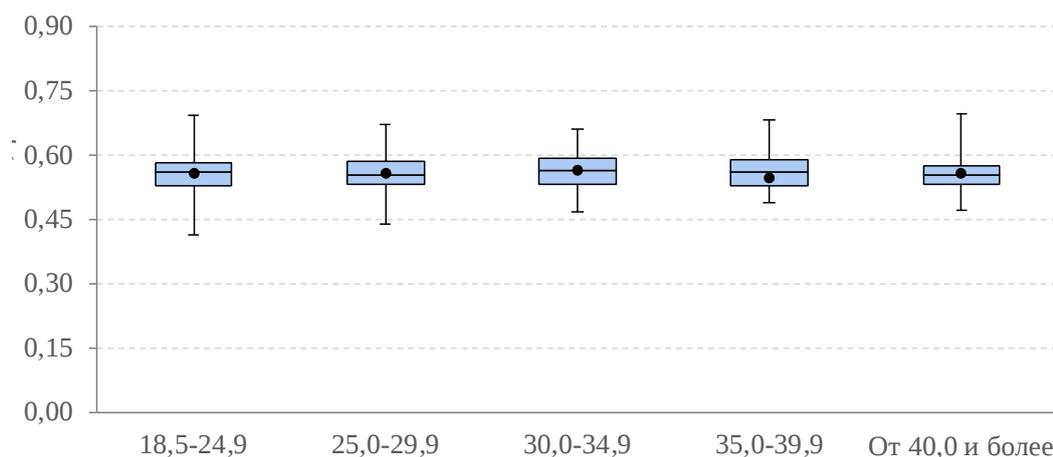


Рисунок 19 – Диаграмма размаха по показателю «Диаметр разрывов» в группах сравнения ИМТ по каналу репарации

Таблица 18 - Попарные сравнения показателя «Диаметр разрывов,  $\mu\text{m}$ »

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа
1 группа		0,129466	1,016763	0,112166	0,366737
2 группа	0,129466		0,759575	0,021307	0,437524
3 группа	1,016763	0,759575		0,818476	1,239943
4 группа	0,112166	0,021307	0,818476		0,435052

По данному показателю не отмечается изменений диаметра разрывов по каналу репарации в изученных группах.

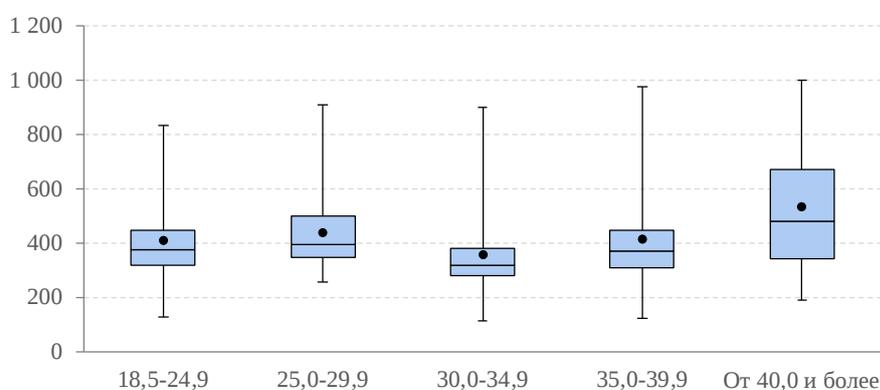


Рисунок 20 – Диаграмма размаха по показателю «Интенсивность свечения, АУ» в группах сравнения по ИМТ по каналу репарации

Таблица 19 - Попарные сравнения показателя «Интенсивность свечения»

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа
1 группа		0,984771	2,848556*	0,349612	2,362216
2 группа	0,984771		3,383794**	1,208407	1,185030
3 группа	2,848556*	3,383794**		2,260321	4,713611**
4 группа	0,349612	1,208407	2,260321		2,471061

\* - статистическая значимость на уровне  $p \leq 0,05$ .  
 \*\* - статистическая значимость на уровне  $p \leq 0,01$ .

По данному показателю не отмечается изменений в изученных группах.

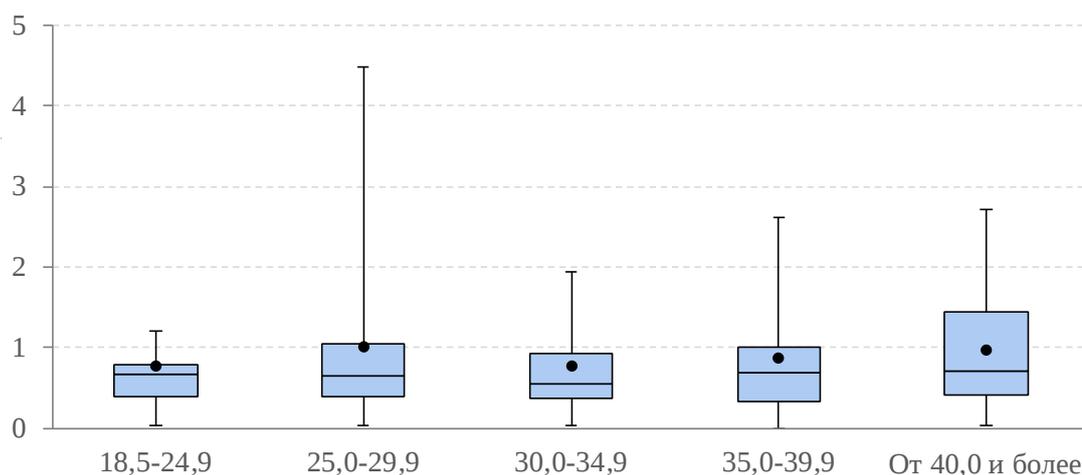


Рисунок 21 – Диаграммы размаха по показателю «Среднее количество разрывов на одну клетку» в группах сравнения по ИМТ, по каналу репарации.

Таблица 20 - Попарные сравнения показателя «Среднее количество разрывов на одну клетку» по каналу репарации

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа
1 группа		0,421438	0,349404	0,421895	1,214977
2 группа	0,421438		0,090271	0,019970	0,685894
3 группа	0,349404	0,090271		0,073343	0,819488
4 группа	0,421895	0,019970	0,073343		0,736513

По данному показателю не отмечается достоверных изменений.

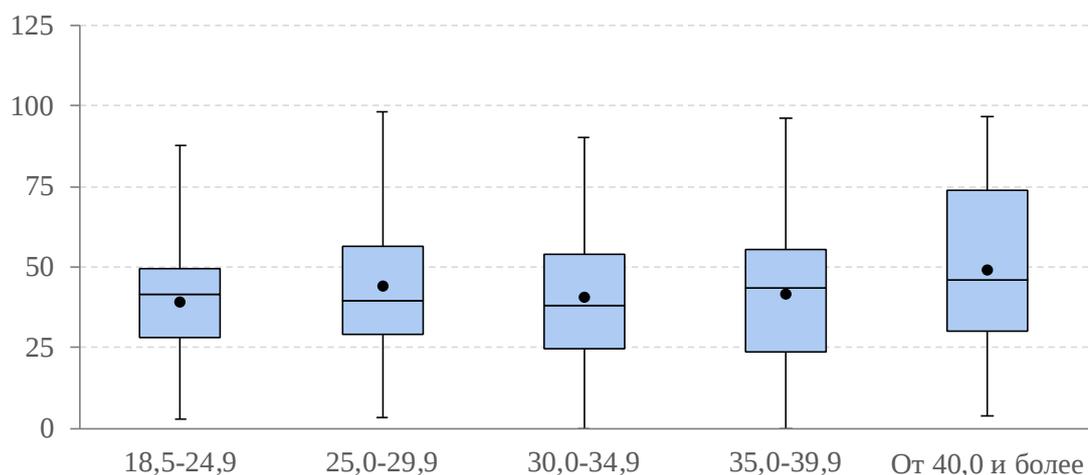


Рисунок 22 – Диаграммы размаха по показателю «Процент поврежденных клеток» в группах сравнения по ИМТ по каналу репарации

Таблица 21 - Попарные сравнения показателя «Процент поврежденных клеток» по каналу репарации

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа
1 группа		0,621504	0,179514	0,473967	1,663242
2 группа	0,621504		0,423797	0,158383	0,898925
3 группа	0,179514	0,423797		0,275606	1,386121
4 группа	0,473967	0,158383	0,275606		1,100256

Для представления изменений среднего значения показателей разрывов ДНК у исследуемых были отстроены графики с учетом процентных соотношений по показателям канала разрывов и канала репарации, рисунок 23-28.

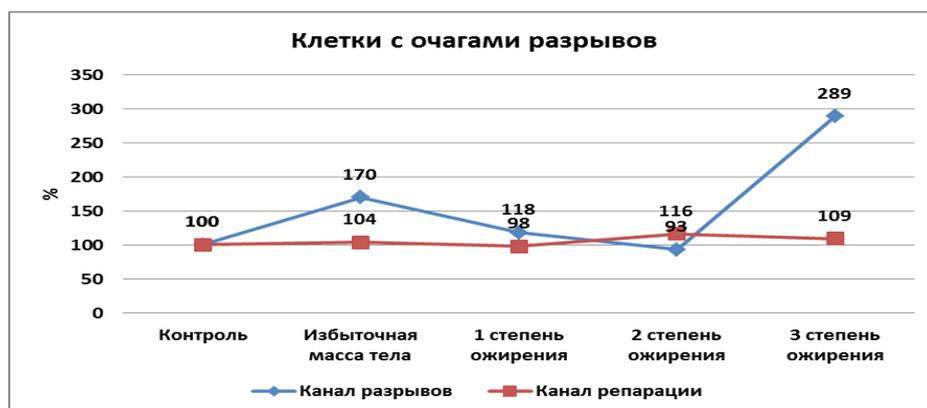


Рисунок 23 - Изменение среднего значения по показателю «Клетки с очагами разрывов» по каналу разрывов и каналу репарации

В изученных группах отмечается увеличение показателя «Клетки с очагами разрывов» и только в 5 группе отмечается достоверно значимое повышение количества клеток с разрывами ДНК в 2,9 раза по сравнению с контрольной группой, при этом уровень репарации изменяется незначительно и не покрывает число разрывов ДНК.

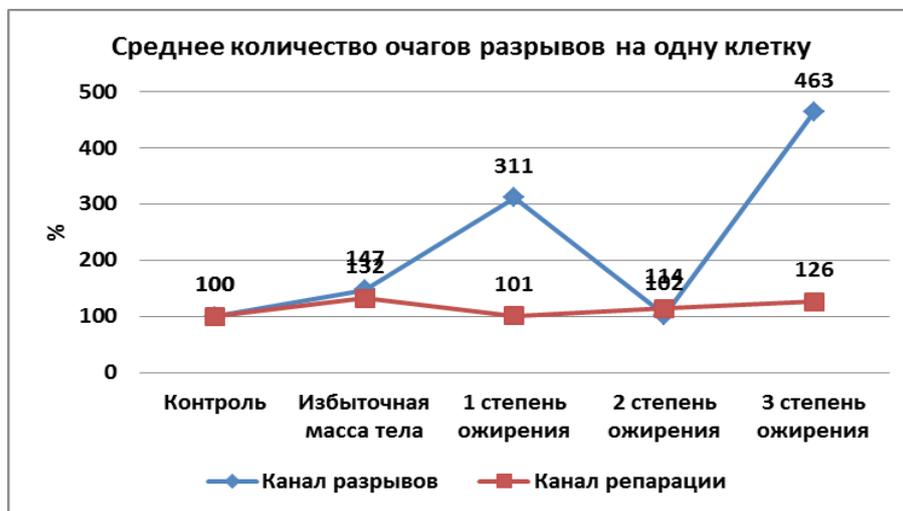


Рисунок 24 - Изменение среднего значения по показателю «Среднее количество очагов на одну клетку» по каналу разрывов и каналу репарации

В группах отмечается увеличение показателя «Среднее количество очагов на одну клетку» и только у лиц с 3 степенью ожирения отмечается достоверно значимое повышение количества клеток с разрывами ДНК в 4,6 раза по сравнению с контрольной группой, при этом уровень репарации изменяется незначительно и не восстанавливает репарацию ДНК.

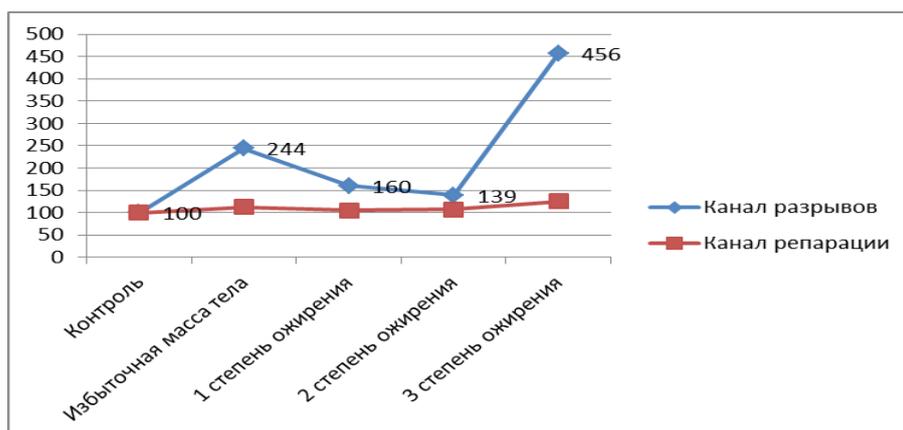


Рисунок 25 - Изменение среднего значения по показателю «Процент поврежденных клеток» по каналу разрывов и каналу репарации

В исследованных группах отмечается повышение показателя «Процент поврежденных клеток» и только у лиц с 3 степенью ожирения отмечается

достоверно значимое повышение количества клеток с разрывами ДНК в 4,5 раза по сравнению с контрольной группой, при этом процент репараций не покрывает количество двунитевых разрывов.

### 3.2.1 Основные факторы влияния на уровень повреждений ДНК

Далее представлены результаты анализа факторов риска, влияющих на ключевые показатели – «Клетки с очагами разрывов», «Диаметр разрывов», «Среднее количество разрывов на одну клетку» по каналу разрывов.

Все переменные расположены в порядке убывания и можно говорить о факторах оказывающих наибольшее влияние на ключевые показатели - «Клетки с очагами разрывов», «Диаметр разрывов», «Среднее количество разрывов на одну клетку» по каналу разрывов.

В таблице 22 представлена оценка факторов риска к целевой переменной «Клетки с очагами разрывов»

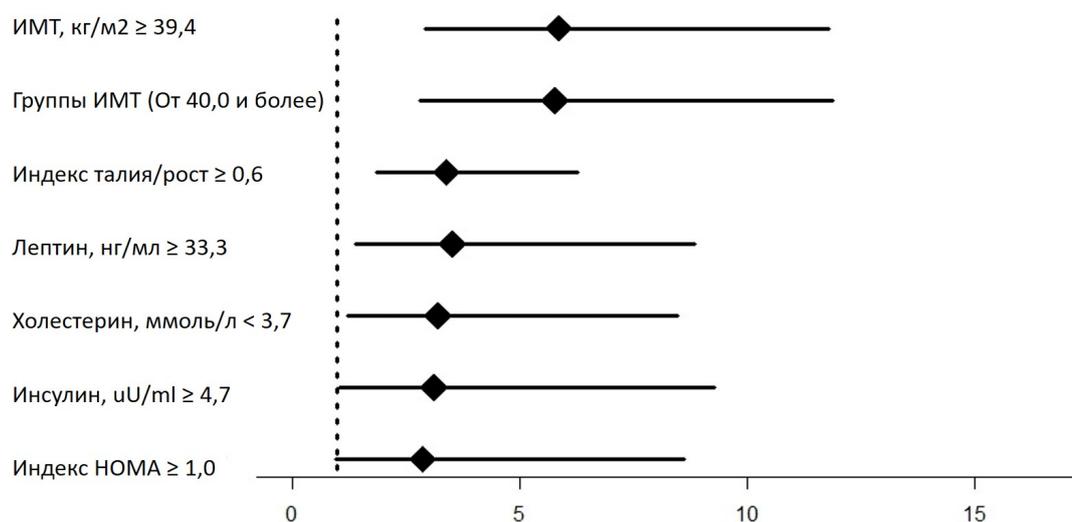
Таблица 22 - Основные факторы влияния на целевой параметр «Клетки с очагами разрывов»

Фактор	Клетки с очагами разрывов: частота (риск, %)		Изменение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень Р
	Фактор: Нет	Фактор: Есть			
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ≥ 39,4	35 (18,3%)	25 (56,8%)	38,5 (22,9; 54,1)%	3,1 (2,09; 4,60)	<0,0001
Группы ИМТ (От 40,0 и более)	37 (19,0%)	23 (57,5%)	38,5 (22,2; 54,8)%	3,03 (2,04; 4,49)	<0,0001
Индекс талия/рост ≥ 0,6	28 (17,6%)	32 (42,1%)	24,5 (11,9; 37,1)%	2,39 (1,56; 3,67)	<0,0001
Лептин, нг/мл ≥ 33,3	16 (19,8%)	13 (46,4%)	26,7 (6,3; 47,1)%	2,35 (1,30; 4,25)	0,0059
Инсулин, uU/ml ≥ 24,7	4 (11,1%)	50 (28,1%)	17,0 (4,8; 29,2)%	2,53 (0,97; 6,56)	0,0324
Индекс НОМА ≥ 2,77	4 (11,8%)	50 (27,8%)	16,0 (3,4; 28,7)%	2,36 (0,91; 6,11)	0,0487
ЛПНП, ммоль/л < 2,9	26 (21,0%)	19 (32,2%)	11,2 (-2,7; 25,1)%	1,54 (0,93; 2,54)	0,0990
Коэффициент атерогенности < 2,4	28 (21,4%)	17 (32,7%)	11,3 (-3,2; 25,9)%	1,53 (0,92; 2,55)	0,1088
Индекс талия/бедра < 0,8	36 (22,5%)	24 (32,0%)	9,5 (-2,9; 21,9)%	1,42 (0,92; 2,20)	0,1195
Пол (Женский)	16 (19,5%)	44 (28,8%)	9,2 (-1,9; 20,4)%	1,47 (0,89; 2,44)	0,1213

Глюкоза, ммоль/л < 4,9	35 (22,4%)	19 (32,8%)	10,3 (-3,4; 24,1)%	1,46 (0,91; 2,34)	0,1223
НbA1C- Гликированный гемоглобин, % < 5,3	38 (23,9%)	16 (32,0%)	8,1 (-6,4; 22,6)%	1,34 (0,82; 2,19)	0,2537
ЛПВП, ммоль/л ≥ 1,1	15 (20,3%)	30 (27,5%)	7,3 (-5,2; 19,7)%	1,36 (0,79; 2,34)	0,2635
Возраст, лет < 40,0	28 (22,6%)	32 (28,8%)	6,2 (-4,9; 17,4)%	1,28 (0,82; 1,98)	0,2728
Триглицериды, ммоль/л ≥ 1,6	26 (22,8%)	19 (27,5%)	4,7 (-8,3; 17,8)%	1,21 (0,72; 2,01)	0,4715

Мы можем сделать вывод, что на показатель «Клетки с очагами разрывов» статистически значимо влияют 5 факторов: «ИМТ», «Индекс талия/рост», «Лептин», «Инсулин» и «Индекс НОМА». Превышение любым из них точки отсечения повышает риск наличия ключевого показателя более чем в 2 раза.

На рисунке 26 графически представлено отношение шансов статистически значимых факторов, влияющих на рост целевой показатель – «Клетки с очагами разрывов»



Примечание: Отношение шансов (95%ДИ) для факторов риска

Рисунок 26 - Отношение шансов статистически значимых факторов, влияющих на целевой показатель – «Клетки с очагами разрывов»

Факторами риска роста параметра «Клетки с очагами разрывов» являются: ИМТ ≥ 39,4 – ожирение 2 степени, от 40,0 и более - ожирение 3 степени и индекс талия/рост ≥ 0,6. Присутствие одного из выведенных трех ключевых факторов приводит к риску увеличения «Клеток с очагами разрывов» более чем в 2,4 раза.

Однофакторное прогнозирование показателя «Среднее количество разрывов на одну клетку» по каналу разрывов.

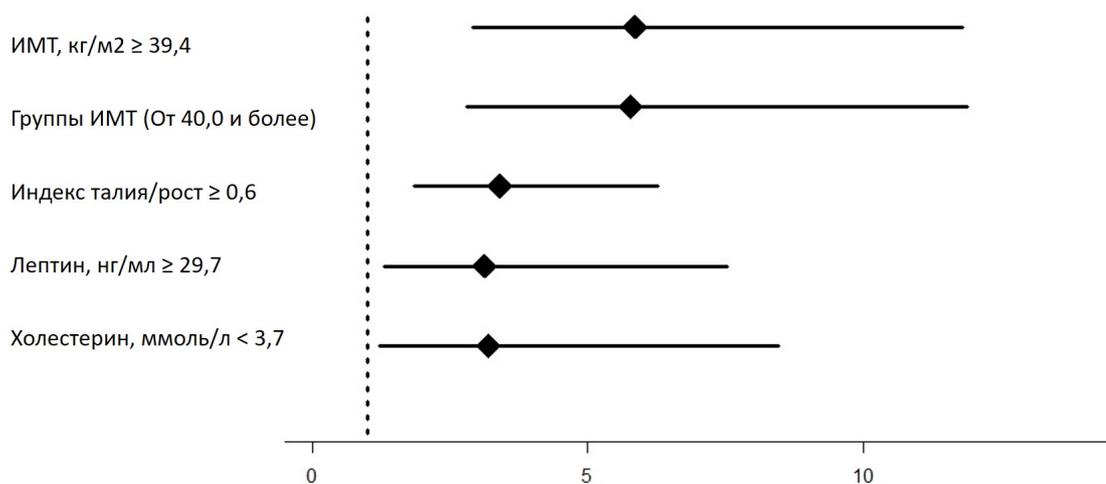
Далее нами представлена оценка факторов риска к целевой переменной «Среднее количество разрывов на одну клетку»

Таблица 23 - Основные факторы влияния на целевой показатель «Среднее количество разрывов на одну клетку»

Фактор	Среднее количество разрывов на одну клетку, n: частота (риск, %)		Изменение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень P
	Фактор: Нет	Фактор: Есть			
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ≥ 39,4	35 (18,3%)	25 (56,8%)	38,5 (22,9; 54,1)%	3,1 (2,09; 4,60)	<0,0001
Группы ИМТ (От 40,0 и более)	37 (19,0%)	23 (57,5%)	38,5 (22,2; 54,8)%	3,03 (2,04; 4,49)	<0,0001
Индекс талия/рост ≥ 0,6	28 (17,6%)	32 (42,1%)	24,5 (11,9; 37,1)%	2,39 (1,56; 3,67)	<0,0001
Лептин, нг/мл ≥ 29,7	16 (21,1%)	15 (45,5%)	24,4 (5,1; 43,7)%	2,16 (1,22; 3,83)	0,0095
Холестерин, ммоль/л < 3,7	36 (22,0%)	9 (47,4%)	25,4 (2,1; 48,7)%	2,16 (1,24; 3,76)	0,0149
Возраст, лет ≥ 57,0	49 (23,6%)	11 (40,7%)	17,2 (-2,2; 36,6)%	1,73 (1,03; 2,90)	0,0541
Индекс талия/бедра ≥ 0,9	41 (22,8%)	19 (34,5%)	11,8 (-2,2; 25,7)%	1,52 (0,96; 2,38)	0,0798
Индекс НОМА ≥ 1,8	12 (17,4%)	41 (28,3%)	10,9 (-0,7; 22,4)%	1,63 (0,91; 2,89)	0,0847
Глюкоза, ммоль/л < 4,9	34 (21,8%)	19 (32,8%)	11,0 (-2,7; 24,7)%	1,5 (0,94; 2,41)	0,0986
ЛПНП, ммоль/л < 2,9	26 (21,0%)	19 (32,2%)	11,2 (-2,7; 25,1)%	1,54 (0,93; 2,54)	0,0990
Коэффициент атерогенности < 2,3	31 (21,8%)	14 (34,1%)	12,3 (-3,7; 28,3)%	1,56 (0,92; 2,65)	0,1067
Инсулин, uU/ml ≥ 10,9	18 (19,4%)	35 (28,9%)	9,6 (-1,8; 21,0)%	1,49 (0,91; 2,46)	0,1079
Пол (Женский)	16 (19,5%)	44 (28,8%)	9,2 (-1,9; 20,4)%	1,47 (0,89; 2,44)	0,1213
ЛПВП, ммоль/л ≥ 1,1	15 (20,3%)	30 (27,5%)	7,3 (-5,2; 19,7)%	1,36 (0,79; 2,34)	0,2635
НbA1C-Гликированный гемоглобин, % < 5,9	14 (20,6%)	39 (27,7%)	7,1 (-5,0; 19,2)%	1,34 (0,78; 2,30)	0,2710
Триглицериды, ммоль/л ≥ 0,8	6 (17,6%)	39 (26,2%)	8,5 (-6,1; 23,2)%	1,48 (0,68; 3,22)	0,2975

По представленным в данной таблице из 16 указанных факторов, только 5 статистически значимы по отношению к целевому показателю «Среднее количество разрывов на одну клетку», при этом в списке лидируют факторы: «ИМТ, кг/м<sup>2</sup> ≥ 39,4», «Группы ИМТ (От 40,0 и более)» и «Индекс талия/рост ≥ 0,6», которые составляют высокий уровень рисков в диапазоне от 42,1% до 57,5%.

На рисунке 27 графически представлено отношение шансов статистически значимых факторов, влияющих на целевой показатель «Среднее количество разрывов на одну клетку».



Примечание: Отношение шансов (95%ДИ) для факторов риска

Рисунок 27 - Отношение шансов статистически значимых факторов, влияющих на целевой показатель «Среднее количество разрывов на одну клетку»

Для показателя «Среднее количество разрывов на одну клетку» тремя ключевыми статистически значимыми факторами развития риска являются «ИМТ, кг/м<sup>2</sup> ≥ 39,4», «Группы ИМТ (От 40,0 и более – 3 степень ожирения)» и «Индекс талия/рост ≥ 0,6» с уровнями абсолютного риска показателя «Среднее количество разрывов на одну клетку» более 42,1%. При наличии одного из трех ключевых факторов уровень риска целевого показателя повышается более чем в 2,4 раза.

Однофакторное прогнозирование показателя «Диаметр разрывов клеток по каналу разрывов

В таблице 24 дана оценка факторов риска к целевой переменной «Диаметр разрывов клеток».

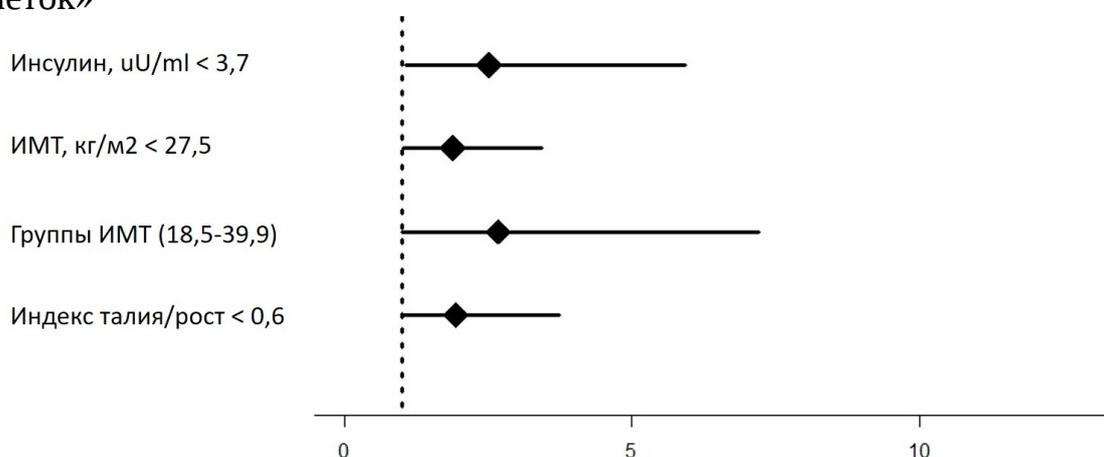
Таблица 24 - Основные факторы влияния на целевой показатель «Диаметр разрывов клеток»

Фактор	показатель-«Диаметр разрывов клеток»: частота (риск, %)		Изменение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень Р
	Фактор: Нет	Фактор: Есть			
Инсулин, uU/ml < 23,7	45 (23,8%)	11 (44,0%)	20,2 (-0,2; 40,6)%	1,85 (1,11; 3,08)	0,0309
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> < 27,5	31 (20,7%)	28 (32,9%)	12,3 (0,4; 24,2)%	1,59 (1,03; 2,47)	0,0371
Группы ИМТ (25,0-29,9,	5 (12,5%)	54	15,2 (3,2;	2,22 (0,95;	0,0435

30,0-34,9, 35,0-39,9)		(27,7%)	27,2%	5,19)	
Индексталия/рост < 0,6	15 (17,6%)	44 (29,3%)	11,7 (0,8; 22,6)%	1,66 (0,99; 2,80)	0,0471
Коэффициент атерогенности < 2,3	41 (29,1%)	6 (14,3%)	-14,8 (- 27,8; 1,8)%	0,49 (0,22; 1,08)	0,0541
Индекс НОМА < 1,0	43 (23,8%)	13 (39,4%)	15,6 (-2,1; 33,4)%	1,66 (1,01; 2,73)	0,0602
Лептин, нг/мл < 18,3	11 (20,0%)	19 (35,2%)	15,2 (-1,4; 31,7)%	1,76 (0,93; 3,34)	0,0759
ЛПНП, ммоль/л < 3,3	20 (20,6%)	27 (31,4%)	10,8 (-1,9; 23,5)%	1,52 (0,92; 2,51)	0,0958
Триглицериды, ммоль/л < 1,2	23 (21,5%)	24 (31,6%)	10,1 (-2,9; 23,1)%	1,47 (0,90; 2,40)	0,1239
НbA1C-Гликированный гемоглобин, % $\geq$ 5,9	34 (23,0%)	20 (32,8%)	9,8 (-3,8; 23,4)%	1,43 (0,90; 2,27)	0,1406
Индексталия/бедр < 0,9	30 (21,7%)	29 (29,9%)	8,2 (-3,3; 19,6)%	1,38 (0,89; 2,13)	0,1556
ЛПВП, ммоль/л < 1,0	33 (23,2%)	14 (34,1%)	10,9 (-5,2; 27,0)%	1,47 (0,87; 2,47)	0,1591
Холестерин, ммоль/л < 4,6	25 (22,1%)	22 (31,4%)	9,3 (-4,0; 22,6)%	1,42 (0,87; 2,32)	0,1614
Пол (Мужской)	34 (22,2%)	25 (30,5%)	8,3 (-3,7; 20,2)%	1,37 (0,88; 2,13)	0,1637
Глюкоза, ммоль/л < 5,5	19 (22,4%)	37 (28,7%)	6,3 (-5,5; 18,1)%	1,28 (0,79; 2,08)	0,3027

Согласно таблице 24, можно сделать вывод о том, что достоверное значение представляют только 4 из 15 представленных факторов. При этом основными значимыми факторами рисков от 30,2% до 44% определены «Инсулин, uU/ml < 3,7» и «ИМТ, кг/м<sup>2</sup> < 27,5».

На рисунке 28 графически представлено отношение шансов статистически значимых факторов, влияющих на целевой показатель «диаметр разрывов клеток»



Примечание: Отношение шансов (95%ДИ) для факторов риска

Рисунок 28 - Отношение шансов статистически значимых факторов, влияющих на целевой показатель «Диаметр разрывов клеток»

Таким образом, изменение показателя «Диаметр разрывов» статистически зависит от факторов «Инсулин» и «ИМТ» на более 30,2%. Обнаружение одного из трех факторов увеличивает уровень риска больше чем в 1,6 раза.

#### Основные факторы влияния на уровень репарации ДНК

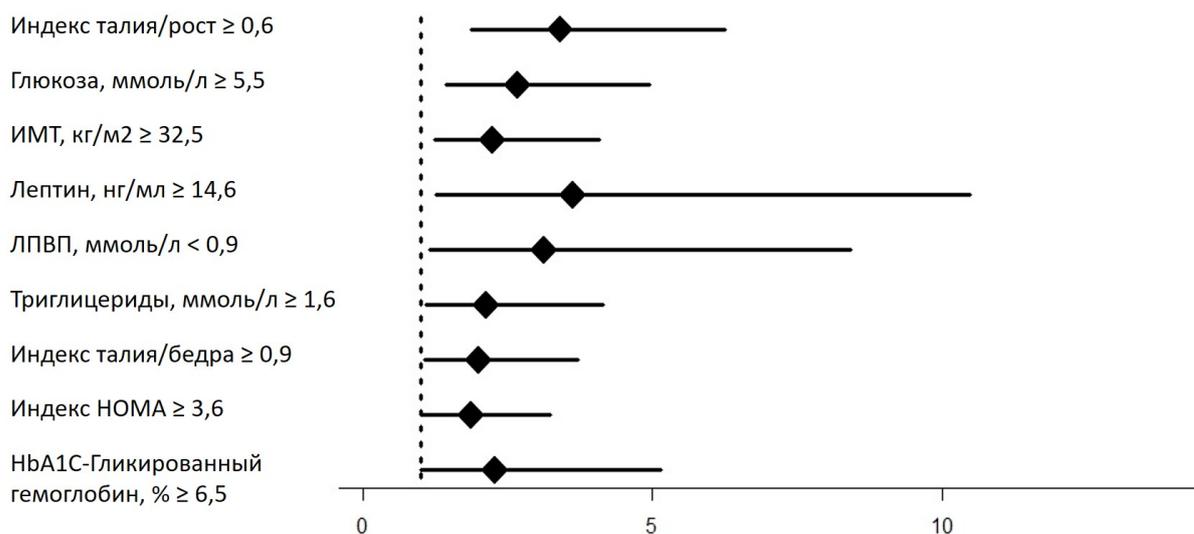
Нами изучены факторы влияния на репарацию ДНК. В таблице 25 дана оценка факторов риска к целевой переменной «Клетки с очагами разрывов» по каналу репарации.

Таблице 25 - Основные факторы влияния на целевой показатель «Клетки с очагами разрывов» по каналу репарации.

Фактор	клетки с очагами разрывов: частота (риск, %)		Изменение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень P
	Фактор: Нет	Фактор: Есть			
Индекссталия/рост $\geq 0,6$	27 (17,5%)	34 (42,0%)	24,4 (12,1; 36,8)%	2,39 (1,56; 3,67)	<0,0001
Глюкоза, ммоль/л $\geq 5,5$	27 (19,9%)	31 (39,7%)	19,9 (7,1; 32,7)%	2 (1,30; 3,09)	0,0016
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> $\geq 32,5$	25 (19,1%)	36 (34,6%)	15,5 (4,2; 26,9)%	1,81 (1,17; 2,82)	0,0070
Лептин, нг/мл $\geq 14,6$	5 (11,9%)	22 (32,8%)	20,9 (6,0; 35,8)%	2,76 (1,13; 6,72)	0,0138
ЛПВП, ммоль/л < 0,9	40 (24,2%)	9 (50,0%)	25,8 (1,8; 49,8)%	2,06 (1,21; 3,52)	0,0191
Триглицериды, ммоль/л $\geq 1,6$	24 (21,1%)	25 (36,2%)	15,2 (1,6; 28,8)%	1,72 (1,07; 2,76)	0,0246
Индекссталия/бедр $\geq 0,9$	18 (18,6%)	43 (31,2%)	12,6 (1,7; 23,5)%	1,68 (1,03; 2,73)	0,0300
Индекс НОМА $\geq 3,6$	28 (22,0%)	30 (34,5%)	12,4 (0,1; 24,8)%	1,56 (1,01; 2,42)	0,0444
НбА1С-Гликированный гемоглобин, % $\geq 6,5$	45 (24,9%)	12 (42,9%)	18,0 (-1,4; 37,4)%	1,72 (1,05; 2,83)	0,0466
Коэффициентатерогенности $\geq 3,8$	30 (22,9%)	19 (36,5%)	13,6 (-1,3; 28,6)%	1,6 (0,99; 2,57)	0,0602
Холестерин, ммоль/л $\geq 4,7$	16 (20,0%)	33 (32,0%)	12,0 (-0,5; 24,6)%	1,6 (0,95; 2,70)	0,0681
Группы ИМТ (25,0-29,9, 30,0-34,9, 35,0-39,9, От 40,0 и более)	12 (17,9%)	49 (29,2%)	11,3 (-0,2; 22,7)%	1,63 (0,93; 2,86)	0,0756
ЛПНП, ммоль/л < 2,4	39 (24,5%)	10 (41,7%)	17,1 (-3,7; 38,0)%	1,7 (0,98; 2,93)	0,0772
Возраст, лет $\geq 52,0$	43 (23,6%)	18 (34,0%)	10,3 (-3,8; 24,5)%	1,44 (0,91; 2,27)	0,1309
Инсулин, uU/ml $\geq 12,5$	27 (23,3%)	31 (31,6%)	8,4 (-3,6; 20,4)%	1,36 (0,87; 2,11)	0,1706
Пол (Мужской)	38 (24,8%)	23 (28,0%)	3,2 (-8,7; 15,1)%	1,13 (0,73; 1,76)	0,5924

На основании таблицы 25 можно сделать вывод о том, что на этот показатель влияют: «Индекс талия/рост  $\geq 0,6$ », «Глюкоза, ммоль/л  $\geq 5,5$ » и «ИМТ, кг/м<sup>2</sup>  $\geq 32,5$ ». «HbA1C-Гликированный гемоглобин, %  $\geq 6,5$ », «Индекс НОМА  $\geq 3,6$ » и «Индекс талия/бедра  $\geq 0,9$ », которые повышают уровень риска от 31,2% до 42,9%.

На рисунке 29 графически представлено отношение шансов статистически значимых факторов, влияющих на целевой показатель - клетки с очагами разрывов по каналу репарации.



Примечание: Отношение шансов (95%ДИ) для факторов риска

Рисунок 29 - Отношение шансов статистически значимых факторов, влияющих на целевой показатель «Клетки с очагами разрывов» по каналу репарации

По результатам однофакторного анализа для показателя «Клетки с очагами разрывов» факторами риска выявлены «Индекс талия/рост  $\geq 0,6$ », «Глюкоза, ммоль/л  $\geq 5,5$ » и «ИМТ, кг/м<sup>2</sup>  $\geq 32,5$ ». Обнаружение одного из трех факторов увеличивает уровень риска больше чем в 1,8 раза.

Однофакторное прогнозирование показателя – «Диаметр разрывов» по каналу репарации

В данном разделе дана оценка факторов риска к целевой переменной «Диаметр разрывов» (таблица 26).

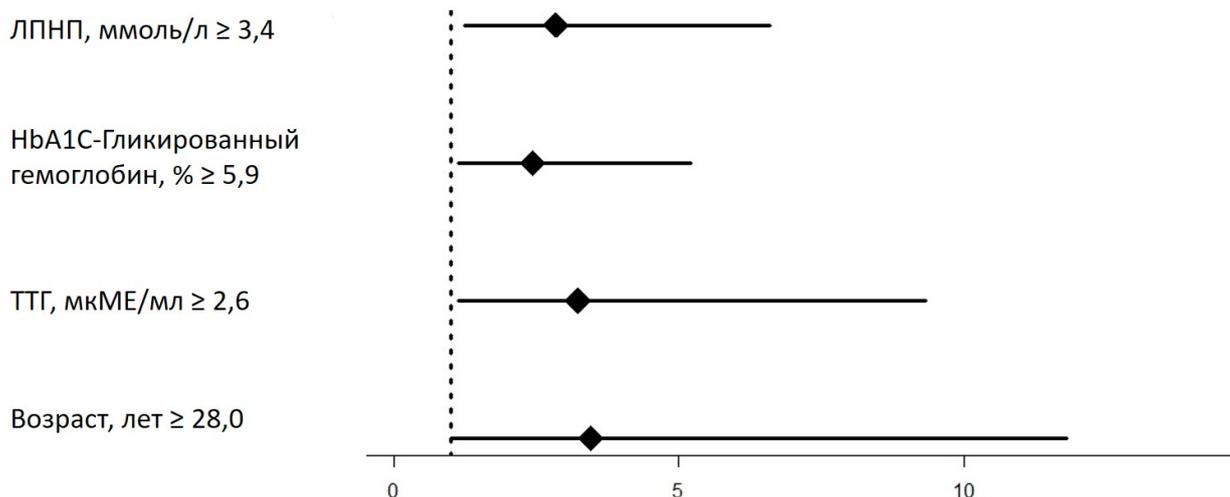
Таблица 26 - Основные факторы влияния на целевой показатель «Диаметр разрывов» по каналу репарации

Фактор	диаметр разрывов: частота (риск, %)		Изменение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень Р
	Фактор: Нет	Фактор: Есть			
ЛПНП, ммоль/л $\geq 3,4$	10 (9,5%)	18 (23,1%)	13,6 (2,6; 24,5)%	2,42 (1,18; 4,95)	0,0118

НbA1C-Гликированный гемоглобин, % $\geq 5,9$	17 (11,8%)	16 (24,6%)	12,8 (1,1; 24,5)%	2,09 (1,13; 3,86)	0,0187
Возраст, лет $\geq 28,0$	3 (5,8%)	32 (17,5%)	11,7 (3,3; 20,1)%	3,03 (0,97; 9,50)	0,0362
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> $\geq 20,1$	0 (0,0%)	35 (16,3%)	16,3	-	0,0505
Глюкоза, ммоль/л $\geq 5,5$	15 (11,6%)	18 (21,2%)	9,5 (-0,7; 19,8)%	1,82 (0,97; 3,41)	0,0584
ЛПВП, ммоль/л $\geq 0,9$	1 (3,8%)	27 (17,2%)	13,4 (3,9; 22,8)%	4,47 (0,63; 31,50)	0,0798
Триглицериды, ммоль/л $\geq 0,9$	3 (7,0%)	25 (17,9%)	10,9 (1,0; 20,8)%	2,56 (0,81; 8,07)	0,0830
Лептин, нг/мл $< 22,0$	4 (8,7%)	13 (20,6%)	11,9 (-1,0; 24,8)%	2,37 (0,83; 6,81)	0,0897
Индекс НОМА $\geq 3,2$	14 (11,8%)	19 (20,0%)	8,2 (-1,7; 18,1)%	1,7 (0,90; 3,21)	0,0974
Пол (Женский)	8 (9,8%)	27 (17,6%)	7,9 (-0,9; 16,7)%	1,81 (0,86; 3,80)	0,1054
Коэффициент атерогенности $\geq 3,0$	10 (11,1%)	18 (19,4%)	8,2 (-2,1; 18,6)%	1,74 (0,85; 3,57)	0,1215
Холестерин, ммоль/л $\geq 5,0$	13 (11,9%)	15 (20,3%)	8,3 (-2,7; 19,3)%	1,7 (0,86; 3,36)	0,1239
Индекс талия/рост $< 0,6$	18 (12,2%)	17 (19,3%)	7,1 (-2,7; 16,9)%	1,58 (0,86; 2,90)	0,1405
Индекс талия/бедро $< 0,9$	8 (10,3%)	27 (17,2%)	6,9 (-2,0; 15,9)%	1,68 (0,80; 3,52)	0,1593
Инсулин, uU/ml $\geq 11,2$	12 (12,4%)	21 (17,9%)	5,6 (-4,0; 15,1)%	1,45 (0,75; 2,80)	0,2607
Группы ИМТ (30,0-34,9)	26 (13,8%)	9 (19,1%)	5,3 (-7,0; 17,6)%	1,38 (0,70; 2,75)	0,3596

На основании таблицы 26, можно сделать вывод о том, что на этот показатель влияют: «НbA1C-Гликированный гемоглобин %  $\geq 5,9$ » - уровень рисков до 24,6%, ЛПВП, ммоль/л  $\geq 3,4$  уровень риска до 23,1%.

На рисунке 30 графически представлено отношение шансов статистически значимых факторов, влияющих на целевой показатель «Диаметр разрывов» по каналу репарации.



Примечание: Отношение шансов (95%ДИ) для факторов риска

Рисунок 30 - Отношение шансов статистически значимых факторов, влияющих на целевой показатель «Диаметр разрывов» по каналу репарации.

По результатам однофакторного анализа для показателя «Диаметр разрывов» по каналу репарации факторами риска выявлены: «ЛПНП, ммоль/л  $\geq 3,4$ », «НbA1C-Гликированный гемоглобин, %  $\geq 5,9$ » с уровнями абсолютного риска более 21,5%. Обнаружение одного из трех факторов увеличивает уровень риска более чем в 2,1 раза.

*Однофакторное прогнозирование показателя «Среднее количество разрывов на одну клетку» по каналу репарации.*

В данном разделе дана оценка факторов риска к целевой переменной «Среднее количество разрывов на одну клетку» (таблица 27).

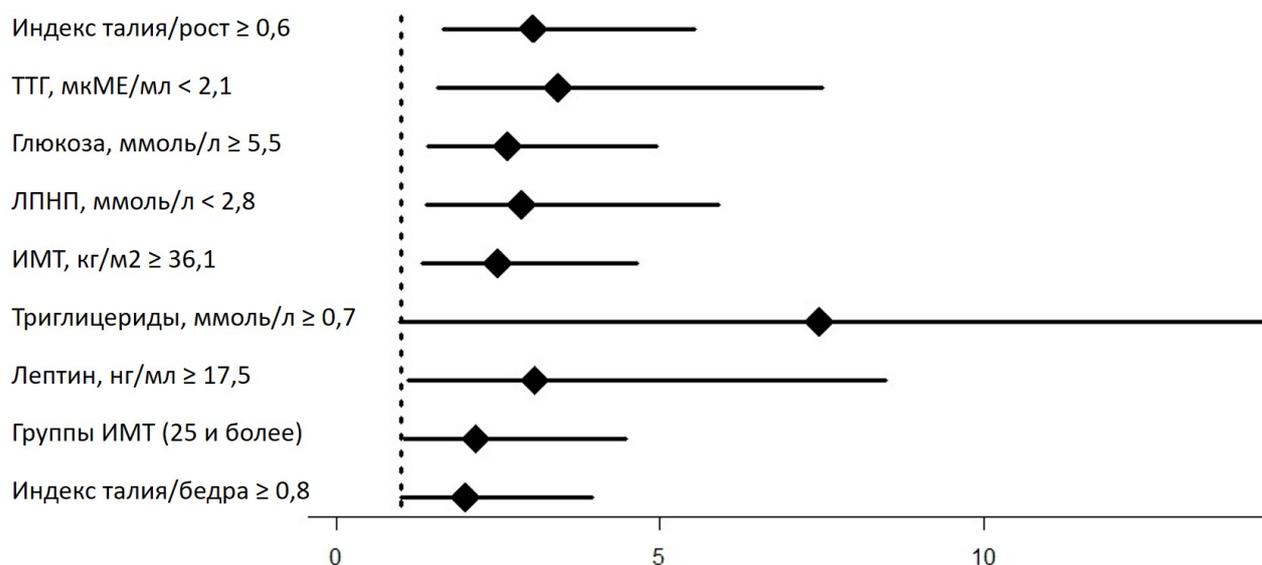
Таблица 27 - Основные факторы влияния на целевой показатель «Среднее количество разрывов на одну клетку» по каналу репарации.

Фактор	Среднее количество разрывов на одну клетку: частота (риск, %)		Изменение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень P
	Фактор: Нет	Фактор: Есть			
Индекс талия/рост $\geq 0,6$	27 (18,0%)	34 (40,0%)	22,0 (9,9; 34,1)%	2,22(1,45; 3,41)	0,0002
Глюкоза, ммоль/л $\geq 5,5$	26 (19,1%)	30 (38,5%)	19,3 (6,7; 32,0)%	2,01(1,29; 3,14)	0,0019
ЛПНП, ммоль/л $> 2,8$	26 (19,1%)	19 (40,4%)	21,3 (5,8; 36,8)%	2,11 (1,30; 3,45)	0,0035
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> $\geq 36,1$	36 (20,9%)	25 (39,7%)	18,8 (5,2; 32,3)%	1,9 (1,24; 2,89)	0,0037
Триглицериды, ммоль/л $\geq 0,7$	1 (4,8%)	44 (27,2%)	22,4 (11,0; 33,8)%	5,7 (0,83; 39,27)	0,0249
Лептин, нг/мл $\geq 17,5$	6 (12,2%)	18 (30,0%)	17,8 (3,0; 32,5)%	2,45 (1,05; 5,69)	0,0261

Группы ИМТ (25,0-29,9, 30,0-34,9, 35,0-39,9, От 40,0 и более)	11 (16,4%)	50 (29,8%)	13,3 (2,1; 24,6)%	1,81 (1,01; 3,26)	0,0352
Индекс талия/бедра $\geq 0,8$	13 (17,6%)	48 (29,8%)	12,2 (1,1; 23,4)%	1,7 (0,98; 2,93)	0,0467
Индекс НОМА $\geq 2,9$	22 (20,4%)	34 (32,1%)	11,7 (0,0; 23,4)%	1,57 (0,99; 2,51)	0,0514
Возраст, лет $\geq 52,0$	42 (23,1%)	19 (35,8%)	12,8 (-1,5; 27,1)%	1,55 (0,99; 2,43)	0,0620
Инсулин, $\mu\text{U/ml} \geq 8,3$	14 (18,9%)	42 (30,0%)	11,1 (-0,6; 22,8)%	1,59 (0,93; 2,71)	0,0794
ЛПВП, $\text{ммоль/л} < 1,5$	6 (15,0%)	39 (27,3%)	12,3 (-1,0; 25,5)%	1,82 (0,83; 3,99)	0,1111
Холестерин, $\text{ммоль/л} < 4,2$	30 (21,7%)	15 (33,3%)	11,6 (-3,8; 27,0)%	1,53 (0,91; 2,58)	0,1168
НbA1C-Гликированный гемоглобин, $\% \geq 5,6$	19 (21,6%)	35 (28,9%)	7,3 (-4,5; 19,1)%	1,34 (0,82; 2,18)	0,2317
Коэффициентатерогенности $< 2,7$	24 (21,6%)	21 (29,2%)	7,5 (-5,5; 20,5)%	1,35 (0,81; 2,24)	0,2469
Пол (Женский)	21 (25,6%)	40 (26,1%)	0,5 (-11,2; 12,3)%	1,02 (0,65; 1,61)	0,9291

На основании таблицы 26 можно сделать вывод о том, что на этот показатель влияют с повышением уровней рисков от 38,5% до 43,2% : «Индекс талия/рост  $\geq 0,6$ », и «Глюкоза,  $\text{ммоль/л} \geq 5,5$ ».

На рисунке 31 графически представлено отношение шансов статистически значимых факторов, влияющих на целевой показатель «Среднее количество разрывов на одну клетку» по каналу репарации.



Примечание: Отношение шансов (95%ДИ) для факторов риска

Рисунок 31 - Отношение шансов статистически значимых факторов, влияющих на целевой показатель «Среднее количество разрывов на одну клетку» по каналу репарации.

По результатам анализа рисков целевого показателя «Среднее количество разрывов на одну клетку» по каналу репарации можно сделать вывод, что значимыми факторами риска являются индекс талия/рост, глюкоза с уровнями риска более 38,5%. Обнаружение одного из трех факторов повышает риск более чем в 2 раза.

### 3.2.2 Формирование рискованных классов развития повреждений ДНК.

В данном разделе представлены результаты многофакторного прогнозирования целевой переменной – «дерева решений». Основа метода – разделение (ветвление) пациентов на классы с определенным уровнем риска наступления негативного события. Оценка качества построенной модели оценивается с помощью AuROC анализа. Если значение AuROC меньше 0,75 - это низкий уровень, 0,75 - средний уровень. Если значения более 0,85 можно говорить о высоком качестве полученной модели.

На рисунке 32 приведена диаграмма дерева - решений для показателя «Клетки с очагами разрывов» и шести факторов: «ИМТ», «Глюкоза», «Индекс талия/рост», «Инсулин», «HbA1C-Гликированный гемоглобин» и «Индекс талия/рост».

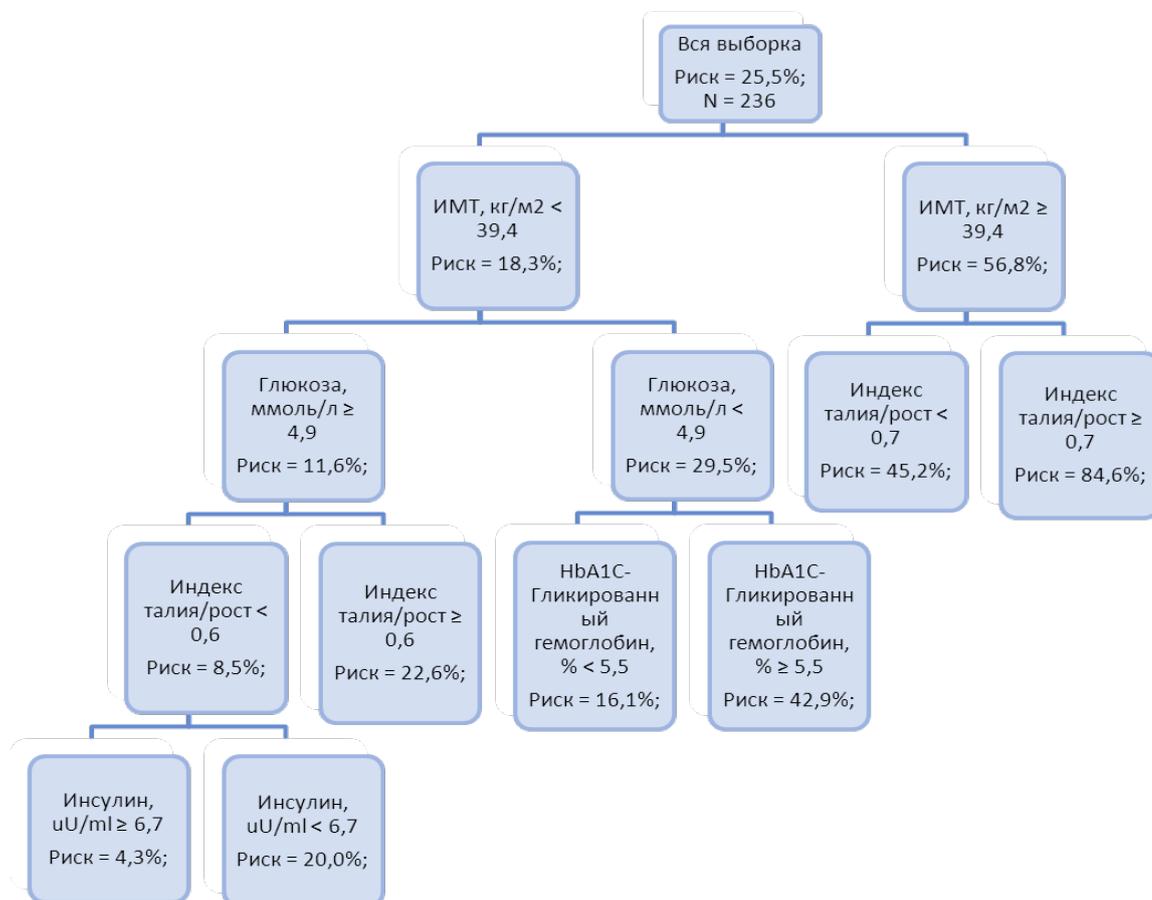


Рисунок 32 - Дерево решений для «Клетки с очагами разрывов».

В результате полученных данных было выделено 7 рискованных классов. Значимым классом с объемом группы определена следующая взаимосвязь факторов: «ИМТ  $\geq 39,4$ », «Глюкоза  $\geq 4,9$ », «Индекс талия/рост  $\geq 0,7$ » и «Инсулин  $\geq 6,7$ ».

Таблица 28 - Рисковые классы для целевого показателя «Клетки с очагами разрывов».

№	Определение класса	Риск, %
1	ИМТ, кг/м <sup>2</sup> $\geq 39,4$ , Индекс талия/рост $\geq 0,7$	84,6%
2	ИМТ, кг/м <sup>2</sup> $\geq 39,4$ , Индекс талия/рост $< 0,7$	45,2%
3	ИМТ, кг/м <sup>2</sup> $< 39,4$ , Глюкоза, ммоль/л $< 4,9$ , HbA1C-Гликированный гемоглобин, % $\geq 5,5$	42,9%
4	ИМТ, кг/м <sup>2</sup> $< 39,4$ , Глюкоза, ммоль/л $\geq 4,9$ , Индекс талия/рост $\geq 0,6$	22,6%
5	ИМТ, кг/м <sup>2</sup> $< 39,4$ , Глюкоза, ммоль/л $\geq 4,9$ , Индекс талия/рост $< 0,6$ , Инсулин, uU/ml $< 6,7$	20,0%
6	ИМТ, кг/м <sup>2</sup> $< 39,4$ , Глюкоза, ммоль/л $< 4,9$ , HbA1C-Гликированный гемоглобин, % $< 5,5$	16,1%
7	ИМТ, кг/м <sup>2</sup> $< 39,4$ , Глюкоза, ммоль/л $\geq 4,9$ , Индекс талия/рост $< 0,6$ , Инсулин, uU/ml $\geq 6,7$	4,3%

На рисунке 33 и в таблице 29 приведены результаты ROC – анализа и другие параметры построенной модели. AuROC равно 0,75, что говорит о среднем качестве полученной модели.

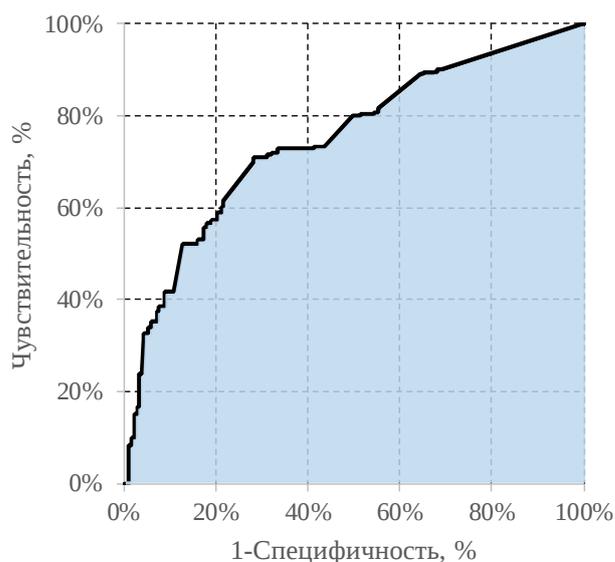


Таблица 29 - Прогностические показатели построенного дерева-решений для целевого показателя «Клетки с очагами разрывов» в %.

Точка отсечения	22,6%
AuROC	0,75
Чувствительность	70,9%
Специфичность	71,7%
Эффективность	71,3%

Рисунок 33 - ROC-кривая для целевого показателя «Клетки с очагами разрывов»

Таким образом, на основе метода дерева решений было выделено 7 рисковых классов ИМТ, глюкоза, индекс талия/рост, инсулин, гликированный гемоглобин и индекс талия/рост. Высоко рисковый класс 84,6% определяется на основе факторов «ИМТ  $\geq 39,4$ » и «Индекс талия/рост  $\geq 0,7$ ».

Определение рисковых классов развития показателя «Диаметр разрывов» и «Инсулин, uU/ml», «Индекс талия/рост», «Индекс НОМА» и «ИМТ, кг/м<sup>2</sup>» - комбинация факторов дерева - решений для показателя «Диаметр разрывов» представлена на рисунке 34.

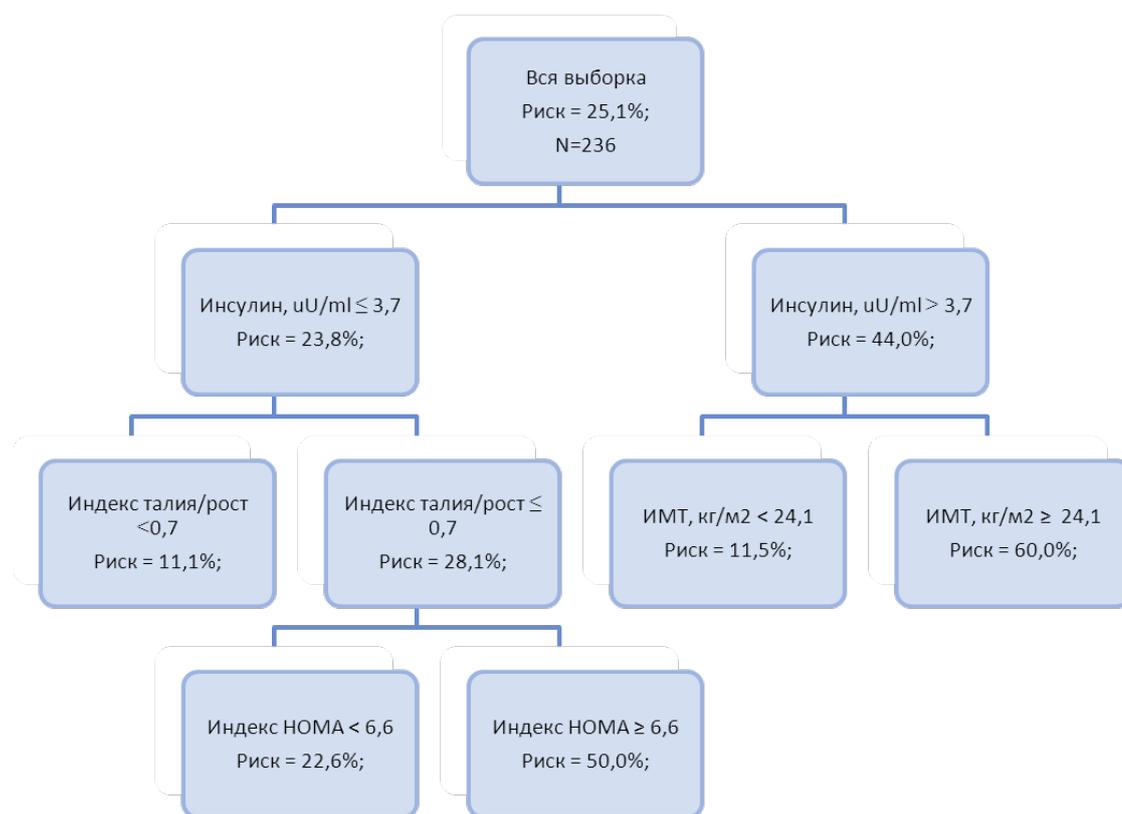


Рисунок 34 - Дерево решений для показателя «Диаметр разрывов»

На основе метода дерева решений было выделено 4 рисковых классов (таблица 30). Значимым классом в 133 наблюдений и уровнем риска в 11,1% является комбинация факторов: «Инсулин  $\geq 3,7$ », «Индекс талия/рост  $< 0,7$ » и «Индекс НОМА  $< 6,6$ ».

Таблица 30 - Рисковые классы для целевого показателя «Диаметр разрывов».

№	Определение класса	Доля класса, %	Риск, %
1	Инсулин, uU/ml $> 3,7$ и ИМТ, кг/м <sup>2</sup> $\geq 24,1$	6,6%	60,0%
2	Инсулин, uU/ml $\geq 3,7$ и Индекс талия/рост $< 0,7$ и Индекс НОМА $\geq 6,6$	11,5%	50,0%
3	Инсулин, uU/ml $\geq 3,7$ и Индекс талия/рост $< 0,7$ и Индекс	58,6%	22,6%

	НОМА < 6,6		
4	Инсулин, uU/ml < 3,7 и Индекс талия/рост < 0,7	19,4%	11,1%

На рисунке 35 и в таблице 31 приведены результаты ROC – анализа и другие параметры построенной модели. AuROC равно 0,76, что говорит о среднем качестве полученной модели.

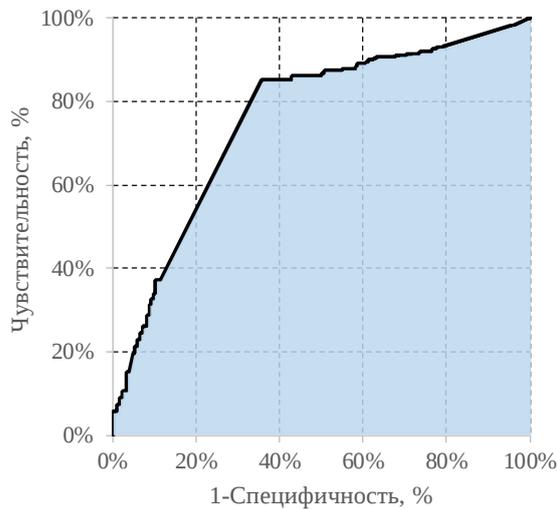


Таблица 31 - Прогностические показатели построенного дерева-решений для целевого показателя «Диаметр разрывов» в %.

Точка отсечения	22,6
AuROC	0,76
Чувствительность	85,2
Специфичность	64,3
Эффективность	74,7

Рисунок 35 - ROC-кривая для целевого показателя «диаметр разрывов»

*Определение рисков классов развития показателя «Среднее количество разрывов на одну клетку».*

Диаграмма дерева - решений для показателя «Среднее количество разрывов на одну клетку» на основе комбинации шести влияющих факторов: «ИМТ, кг/м<sup>2</sup>», «ЛПНП, ммоль/л», «Холестерин, ммоль/л», «Индекс талия/бедра», «Глюкоза, ммоль/л» и «HbA1C-Гликированный гемоглобин, %» приведена на рисунке 36.

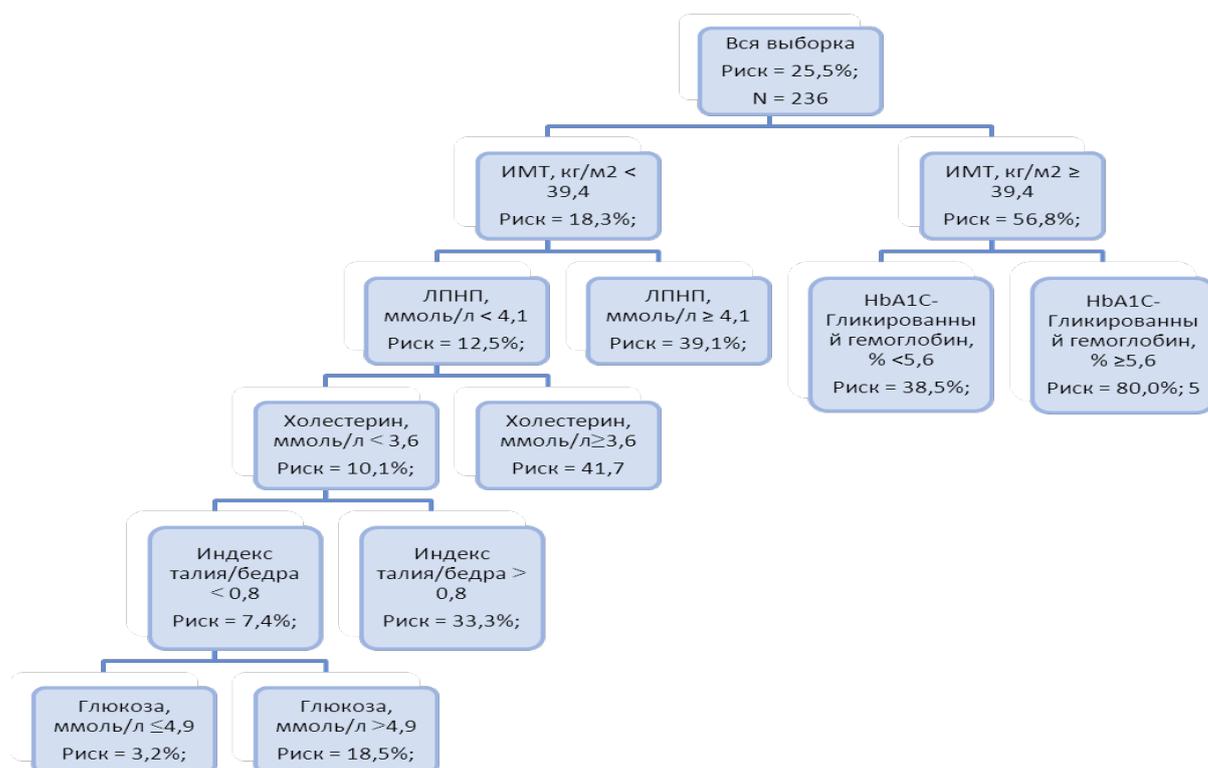


Рисунок 36 - Дерево решений «Среднее количество разрывов на одну клетку»

На основе метода дерева решений было выделено 5 рискованных классов (таблица 32). Значимым классом и уровнем риска является комбинация факторов: «ИМТ, кг/м<sup>2</sup> ≥ 39,4» и «НбА1С-Гликированный гемоглобин, % ≥ 5,6» на 56,8% и 80% соответственно. Низкий уровень риска определяется при комбинации факторов: «ИМТ < 39,4», «ЛПНП < 4,1», «Холестерин ≥ 3,6», «Индекс талия/бедра ≥ 0,8» и «Глюкоза ≥ 4,9» на 18,3%, 12,3%, 10,1%, 7,4% и 3,2% соответственно.

Таблица 32 - Рисковые классы для целевого показателя «Среднее количество разрывов на одну клетку»

№	Определение класса	Доля класса, %	Риск, %
1	ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ≥ 39,4 и НбА1С-Гликированный гемоглобин, % ≥ 5,6	8,3%	80,0%
2	ИМТ, кг/м <sup>2</sup> < 39,4 и ЛПНП, ммоль/л < 4,1 и Холестерин, ммоль/л ≥ 3,6	6,6%	41,7%
3	ИМТ, кг/м <sup>2</sup> < 39,4 и ЛПНП, ммоль/л ≥ 4,1	12,7%	39,1%
4	ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ≥ 39,4 и НбА1С-Гликированный гемоглобин, % < 5,6	14,4%	38,5%
5	ИМТ, кг/м <sup>2</sup> < 39,4 и ЛПНП, ммоль/л < 4,1 и Холестерин, ммоль/л < 3,6 и Индекс талия/бедра < 0,8 и Глюкоза, ммоль/л ≥ 4,9	34,8%	3,2%

Ниже на рисунке 37 и в таблице 33 приведены результаты ROC – анализа и другие параметры построенной модели. AuROC равно 0,76, что говорит о среднем качестве полученной модели. Прогнозное качество построенной модели имеет средний уровень.

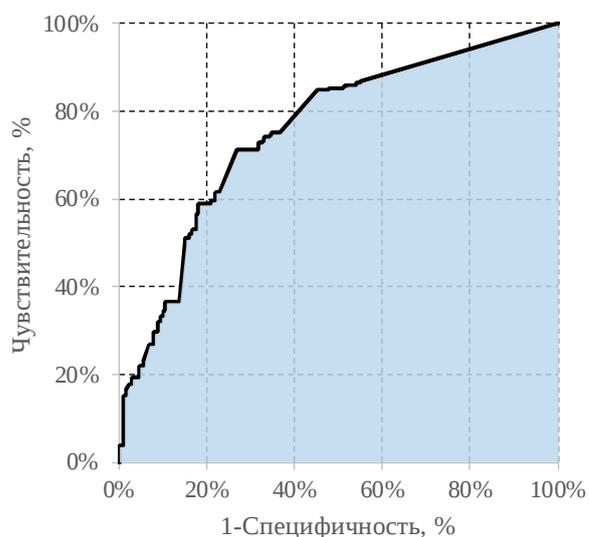


Таблица 33 - Прогностические значения качества построенного дерева-решений для показателя «Среднее количество разрывов на одну клетку».

Точкаотсечения	33,3%
AuROC	0,75
Чувствительность	71,2%
Специфичность	73,0%
Эффективность	72,1%

Рисунок 37 - ROC-кривая для целевого показателя «среднее количество разрывов на одну клетку» .

*Определение классов развития показателей репарации ДНК.*

На следующем этапе проведен анализ рисков по каналу репарации, для показателей: «Клетки с репарацией», «Диаметр разрывов», «Среднее количество разрывов на одну клетку».

Диаграмма дерева - решений для показателя «клетки с разрывами» по каналу репарации на основе комбинации пяти факторов: «Индекс талия/рост», «Холестерин», «ЛПНП», «Индекс НОМА» и «ИМТ» приведена на рисунке 38.

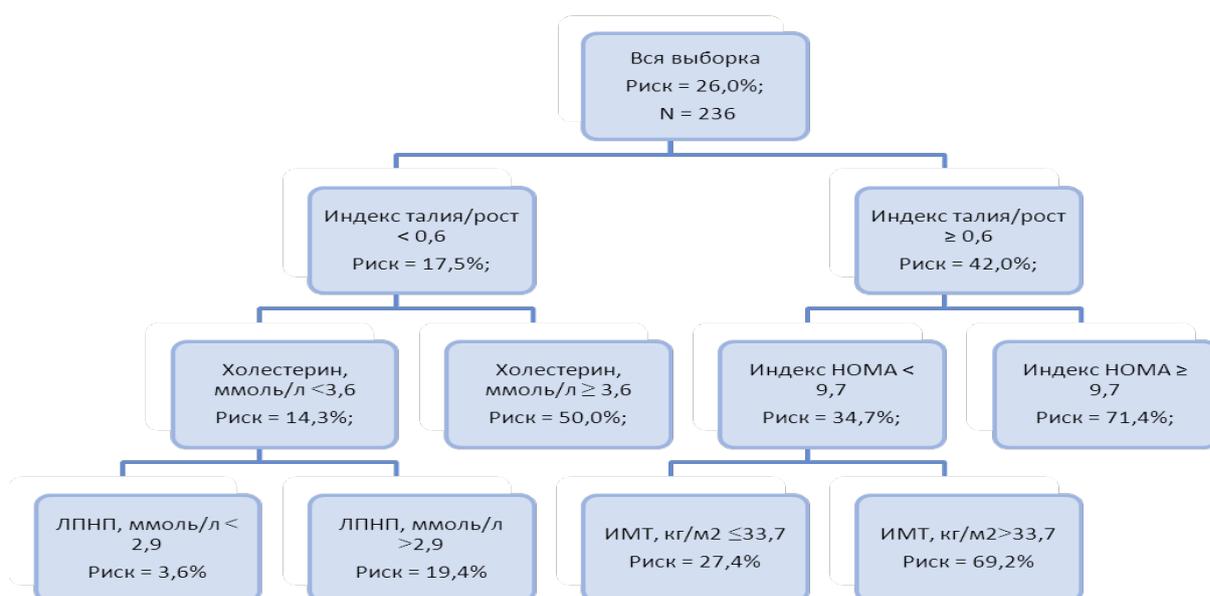


Рисунок 38 - Дерево решений для показателя «Клетки с разрывами» по каналу репарации

На основе метода дерева решений было выделено 6 классов (таблица 34). Значимым классом и уровнем риска в 71,4% является комбинация факторов: «Индекс талия/рост  $\geq 0,6$ » и «Индекс НОМА  $\geq 9,7$ ». Уровень риска в 3,6% определяется при комбинации факторов: «Индекс талия/рост  $< 0,6$ », «Холестерин, ммоль/л  $\geq 3,6$ » и «ЛПНП, ммоль/л  $< 2,9$ ».

Таблица 34 - Классы для целевого показателя «Клетки с разрывами» по каналу репарации

№	Определение классов	Доля класса, %	Риск, %
1	Индекс талия/рост $\geq 0,6$ и Индекс НОМА $\geq 9,7$	7,4%	71,4%
2	Индекс талия/рост $\geq 0,6$ и Индекс НОМА $< 9,7$ и ИМТ, кг/м <sup>2</sup> $> 33,7$	6,9%	69,2%
3	Индекс талия/рост $< 0,6$ и Холестерин, ммоль/л $< 3,6$	5,3%	50,0%
4	Индекс талия/рост $\geq 0,6$ и Индекс НОМА $< 9,7$ и ИМТ, кг/м <sup>2</sup> $\geq 33,7$	32,8%	27,4%
5	Индекс талия/рост $< 0,6$ и Холестерин, ммоль/л $\geq 3,6$ и ЛПНП, ммоль/л $> 2,9$	32,8%	19,4%
6	Индекс талия/рост $< 0,6$ и Холестерин, ммоль/л $< 3,6$ и ЛПНП, ммоль/л $< 2,9$	14,8%	3,6%

На рисунке 39 и в таблице 35 приведены результаты ROC – анализа и другие параметры построенной модели. AuROC равно 0,75, что говорит о среднем качестве полученной модели.

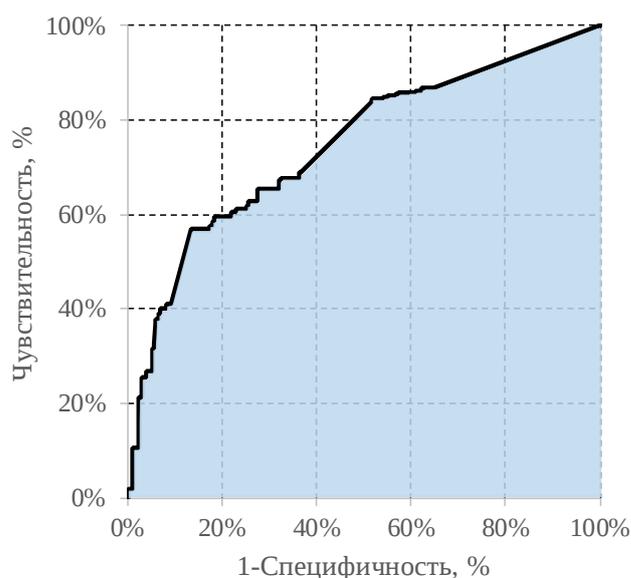


Таблица 35 - Прогностические показатели качества дерева-решений для целевого показателя «клетки с разрывами» по каналу репарации

Точка отсечения	27,4%
AuROC	0,75
Чувствительность	56,8%
Специфичность	86,6%
Эффективность	71,7%

Рисунок 39 - ROC-кривая для целевого показателя «Клетки с разрывами» по каналу репарации

*Формирование классов развития показателя «Диаметр клеток» по каналу репарации*

Диаграмма дерева - решений для показателя «диаметр клеток» по каналу репарации на основе комбинации 4 факторов: «HbA1C-Гликированный гемоглобин», «Индекс талия/рост», «Триглицериды» и «Лептин» приведена на рисунке 40.

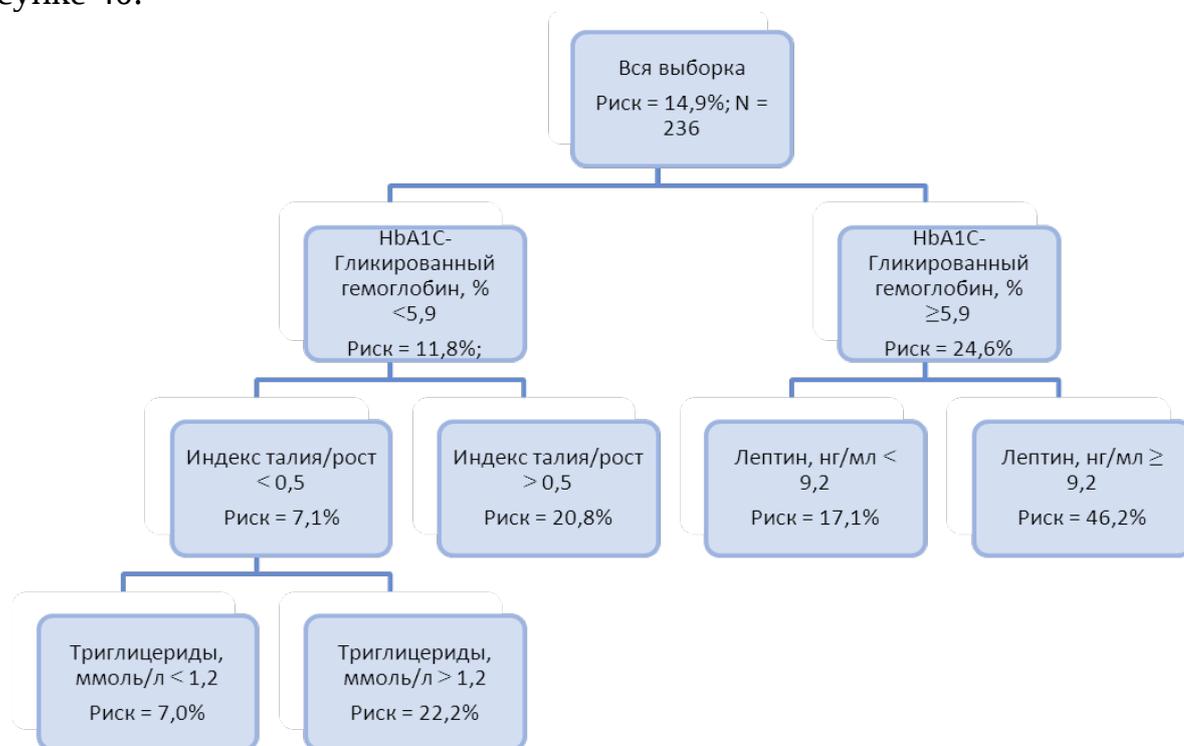


Рисунок 40 - Дерево решений для показателя «диаметр клеток» по каналу репарации

На основе метода дерева решений было выделено 5 классов (таблица 35). Значимым классом и уровнем развития в 46,2% является комбинация факторов: «HbA1C-Гликированный гемоглобин  $\geq 5,9$ » и «Лептин  $< 9,2$ ». Уровень риска в 7% определяется при комбинации факторов: «HbA1C-Гликированный гемоглобин  $< 5,9$ », «Индекс талия/рост  $\geq 0,5$ » и «Триглицериды  $\geq 1,2$ ».

Таблица 36 - Классы для целевого показателя «диаметр клеток» по каналу репарации

№	Определение класса	Доля класса, %	Риск, %
1	HbA1C-Гликированный гемоглобин, % $\geq 5,9$ & Лептин, нг/мл $\geq 9,2$	7,0%	46,2%
2	HbA1C-Гликированный гемоглобин, % $< 5,9$ & Индекс талия/рост $< 0,5$ & Триглицериды, ммоль/л $> 1,2$	14,6%	22,2%
3	HbA1C-Гликированный гемоглобин, % $> 5,9$ & Индекс талия/рост $> 0,5$	28,6%	20,8%
4	HbA1C-Гликированный гемоглобин, % $\geq 5,9$ & Лептин, нг/мл $\geq 9,2$	18,9%	17,1%
5	HbA1C-Гликированный гемоглобин, % $> 5,9$ & Индекс	30,8%	7,0%

Ниже на рисунке 41 и в таблице 37 приведены результаты ROC-анализа и прогнозные показатели качества построенного дерева-решений для целевого показателя «диаметр клеток» по каналу репарации.

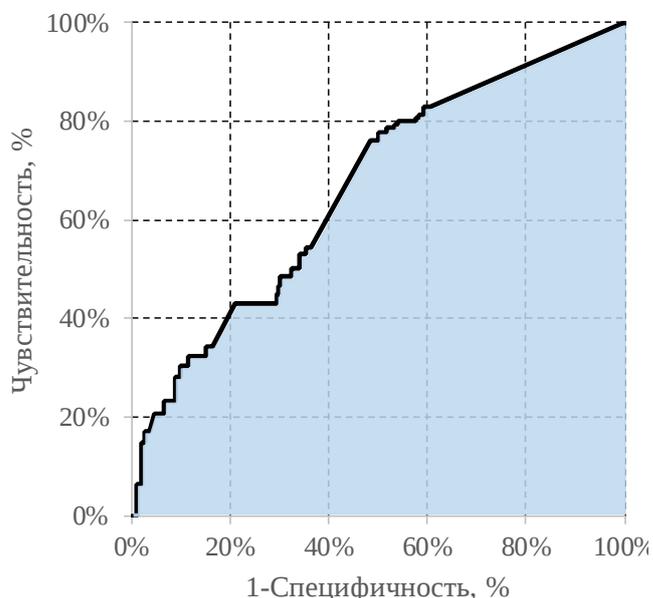


Таблица 37 - Прогностические показатели дерева-решений для целевого показателя «диаметр клеток» по каналу репарации

Точкаотсечения	17,1%
AuROC	0,66
Чувствительность	77,8%
Специфичность	50,0%
Эффективность	63,9%

Рисунок 41 - ROC-кривая для целевого показателя «диаметр клеток» по каналу репарации

На рисунке 41 и в таблице 37 приведены результаты ROC – анализа и другие параметры построенной модели. AuROC равное 0,66, что говорит о низком уровне полученной модели.

*Формирование классов развития показателя «Среднее количество разрывов на одну клетку» по каналу репарации*

Диаграмма дерева - решений для показателя «среднее количество разрывов на одну клетку» по каналу репарации на основе комбинации 3 факторов: «Индекс талия/рост», «Лептин, нг/мл», «ЛПНП, ммоль/л» приведена на рисунке 42.

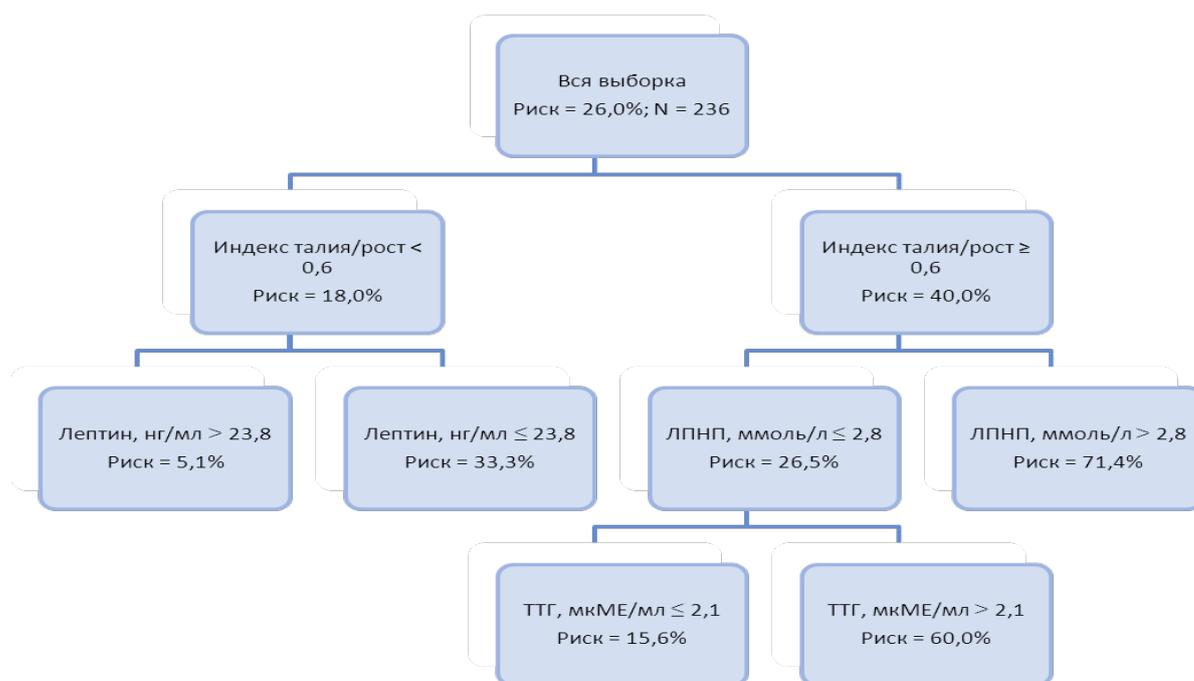


Рисунок 42 - Дерево классификации для показателя «среднее количество разрывов на одну клетку» по каналу репарации

На основе метода дерева решений было выделено 5 классов (таблица 37). Значимым классом и уровнем развития в 71,4% является комбинация факторов: «Индекс талия/рост  $\geq 0,6$ » и «ЛПНП, ммоль/л  $> 2,8$ ». Уровень риска в 5,1% определяется при комбинации факторов: «Индекс талия/рост  $< 0,6$ » и «Лептин, нг/мл  $< 23,8$ ».

Таблица 38 - Классы для целевого показателя «среднее количество разрывов на одну клетку» по каналу репарации

№	Определение класса	Доля класса, %	Риск, %
1	Индекс талия/рост $\geq 0,6$ и ЛПНП, ммоль/л $> 2,8$	10,9%	71,4%
2	Индекс талия/рост $\geq 0,6$ и ЛПНП, ммоль/л $\leq 2,8$	11,7%	60,0%
3	Индекс талия/рост $< 0,6$ и Лептин, нг/мл $\leq 23,8$	11,7%	33,3%
4	Индекс талия/рост $\geq 0,6$ и ЛПНП, ммоль/л $\leq 2,8$	35,2%	15,6%
5	Индекс талия/рост $< 0,6$ и Лептин, нг/мл $< 23,8$	30,5%	5,1%

Ниже на рисунке 43 и в таблице 39 представлены результаты ROC-анализа и прогнозные показатели качества построенного дерева-решений для целевого показателя «среднее количество разрывов на одну клетку» по каналу репарации.

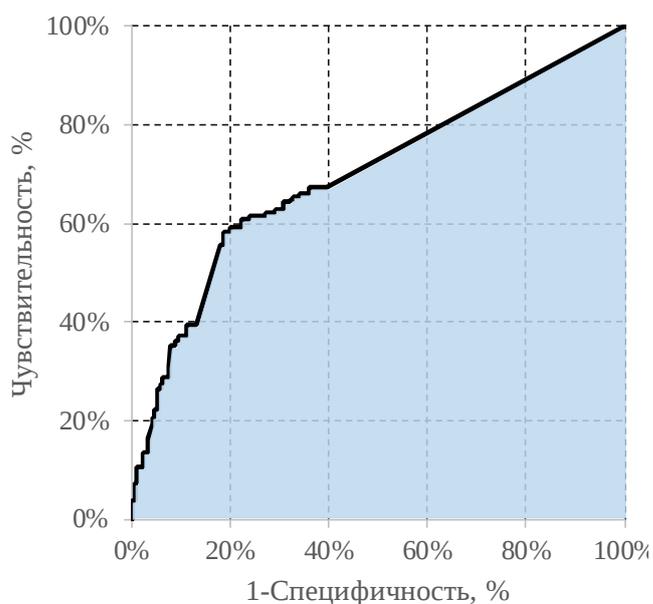


Таблица 39 - Прогностические показатели дерева-решений для целевого показателя - «среднее количество разрывов на одну клетку» по каналу репарации

Точка отсечения	15,6%
AuROC	0,70
Чувствительность	58,3%
Специфичность	81,4%
Эффективность	69,9%

Рисунок 43 - ROC-кривая для целевого показателя - Среднее количество разрывов на одну клетку» по каналу репарации

На рисунке 43 и таблице 39 приведены результаты ROC – анализа и другие параметры построенной модели. AuROC равное 0,70, что говорит о низком уровне полученной модели.

### 3.3 Влияние возраста и пола на повреждения ДНК

Проведен анализ взаимосвязей повреждений ДНК и возраста (рисунок 44). Медиана показателя «Диаметр разрывов» по каналу репарации (Me [LQ; UQ]) в возрасте до 29,9 лет составила 0,49 [0,382;0,612]  $\mu\text{m}$ ; 30-39,9 лет- 0,481 [0,429;0,542]  $\mu\text{m}$ ; 40-49,9 лет – 0,452 [0,377;0,565]  $\mu\text{m}$ ; более 50 лет – 0,489 [0,448;0,563]  $\mu\text{m}$ . Значимых различий между возрастными категориями не выявлено (Kruskal-Wallis test:  $H = 2,61$ ;  $p = ,4557$ ).

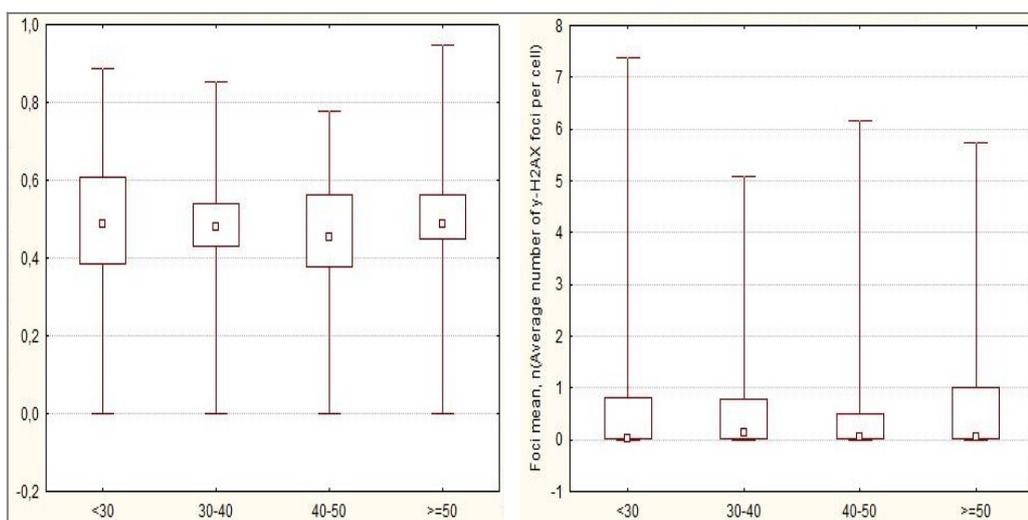


Рисунок 44- Анализ взаимосвязей повреждений ДНК и возраста по показателям «Диаметр разрывов» и «Среднее количество разрывов на одну клетку»

Среднее количество разрывов на клетку в возрасте до 29,9 лет составила 0,020 [0,009;0,902]; 30-39,9 лет - 0,014 [0,016;0,800]; 40-49,9 лет – 0,042 [0,007;0,546]; более 50 лет – 0,049 [0,009;1,016]. При проведении медианного теста выявлена значимая разница между разными возрастными группами (Chi-Square = 10,39; p = ,0155).

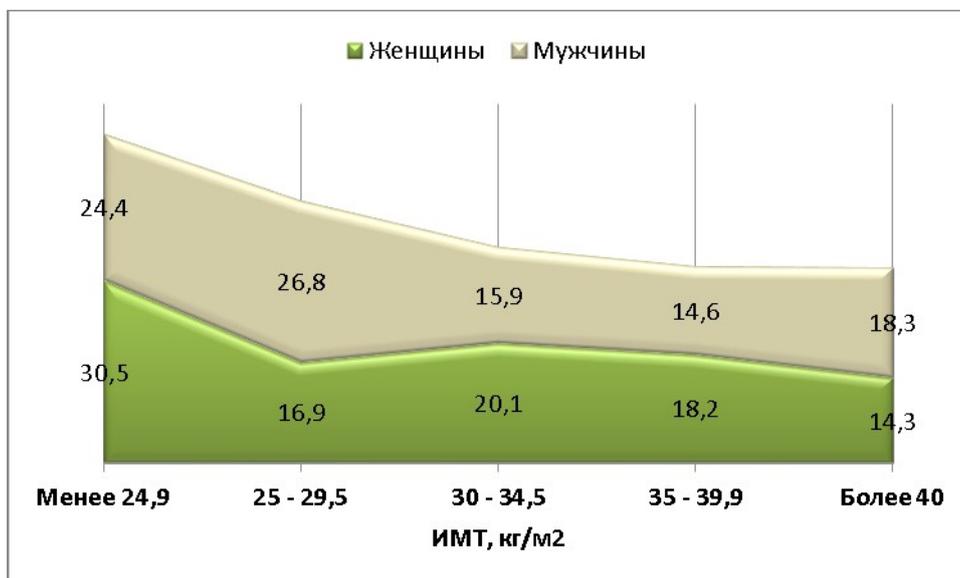


Рисунок 45 - Структура в группах ИМТ сравнение соотношений по полу (%)

Процентное соотношение в группах по ИМТ согласно классификации ВОЗ с учетом пола представлено на рисунке 45. Наибольшие различия наблюдаются во второй группе (избыточная масса тела), 16,9% среди женщин и 26,8% среди мужчин. Сравнения с учетом пола по всем шести показателям: клетки с очагами разрывов, фокусы в целом, диаметр разрывов клеток по каналу разрывов представлены в таблице 39.

Таблица 40 – Сравнение по полу показателей повреждений ДНК по каналу разрывов.

Показатель	Пол		Уровень P
	Женский (N=153)	Мужской (N=82)	
клетки с очагами разрывов, n	21,64 ± 2,97	16,87 ± 3,09	0,0252
фокусы в целом, n	46,57 ± 7,97	33,73 ± 7,01	0,0304
диаметр разрывов клеток, μm	0,49 ± 0,18	0,46 ± 0,22	0,4562
интенсивность свечения, AU	84,12 ± 39,63	81,56 ± 36,21	0,7141
среднее количество очагов на одну клетку, n	1,06 ± 5,12	0,75 ± 1,90	0,0251
процент поврежденных клеток, %	21,35 ± 2,93	16,00 ± 2,90	0,0203

Диаграммы размаха с учетом гендерных различий по данным параметров канала разрывов: клетки с очагами разрывов, фокусы в целом, диаметры

разрывов клеток, среднее количество очагов на одну клетку, интенсивность свечения, процент поврежденных клеток) показаны на рисунках 46-51. При представлении диаграммы размаха по всем шести показателям был использован тест Манна-Уитни (Mann-WhitneyTest).

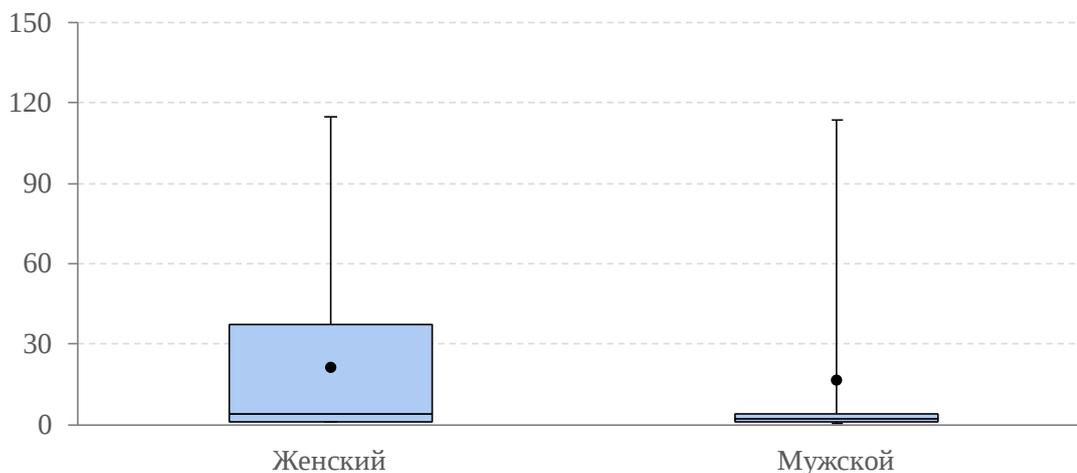


Рисунок 46 – Диаграммы размаха по показателю «Клетки с очагами разрывов»

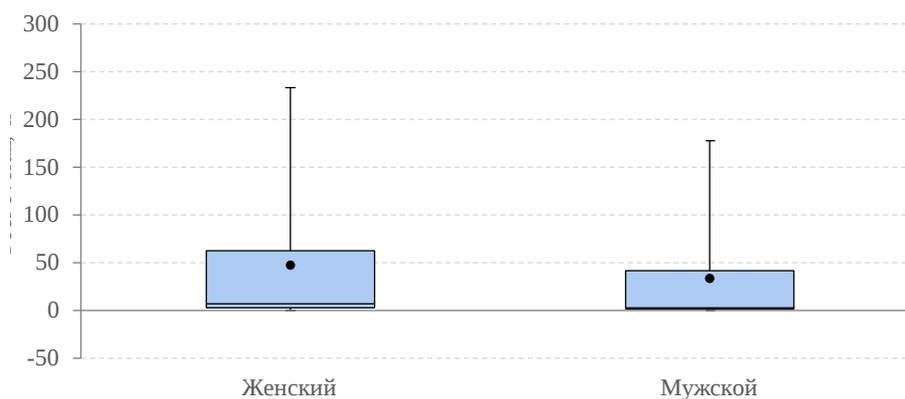


Рисунок 47- Диаграммы размаха по показателю «Фокусы в целом»

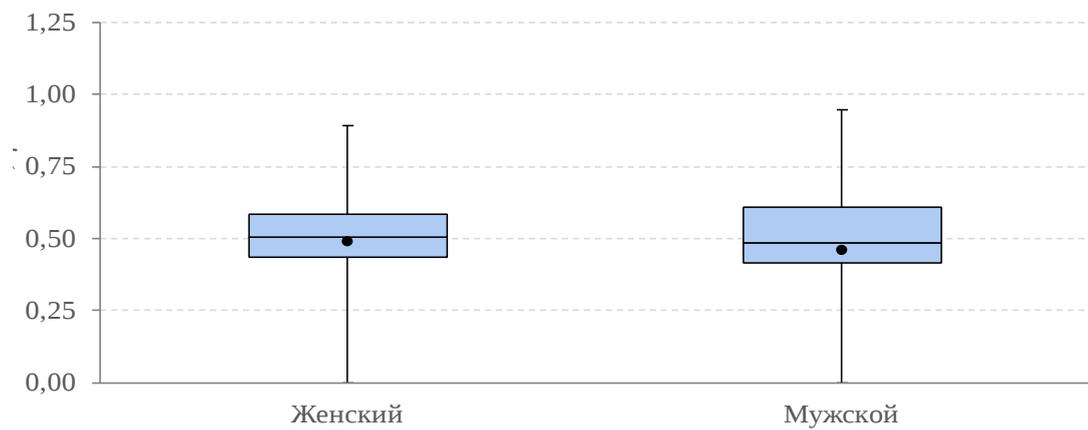


Рисунок 48 - Диаграммы размаха по показателю «Диаметр разрывов»

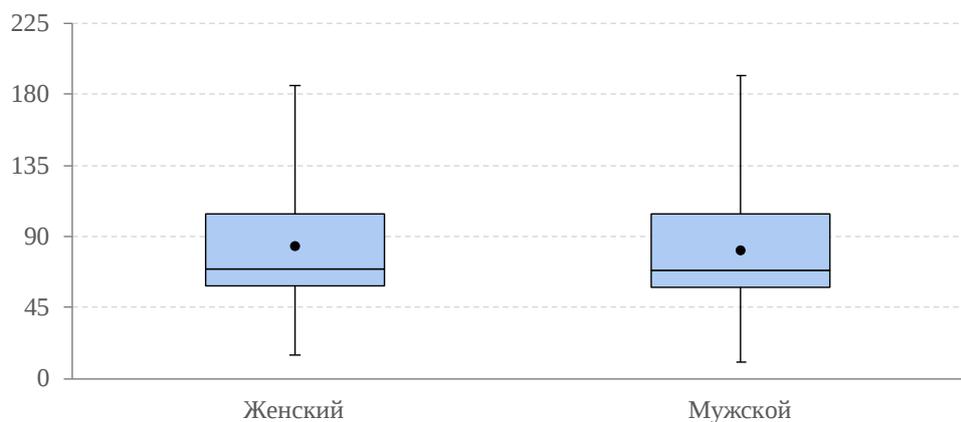


Рисунок 49 - Диаграммы размаха по показателю «Интенсивность свечения»

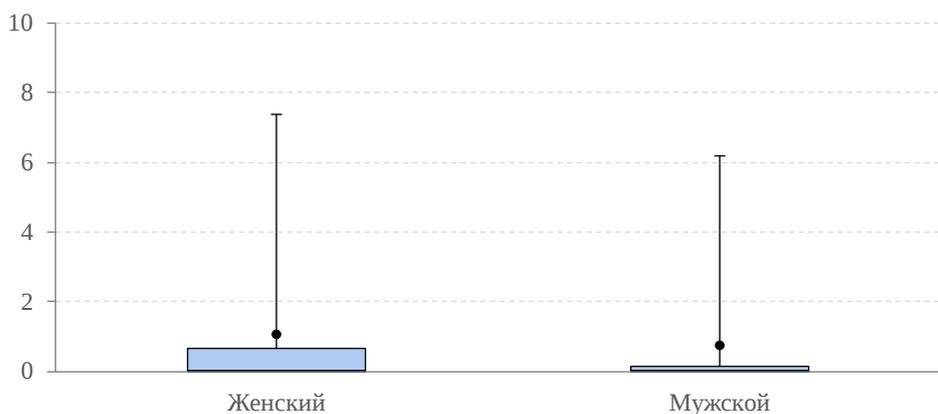


Рисунок 50- Диаграммы размаха по показателю «Среднее количество разрывов на одну клетку»

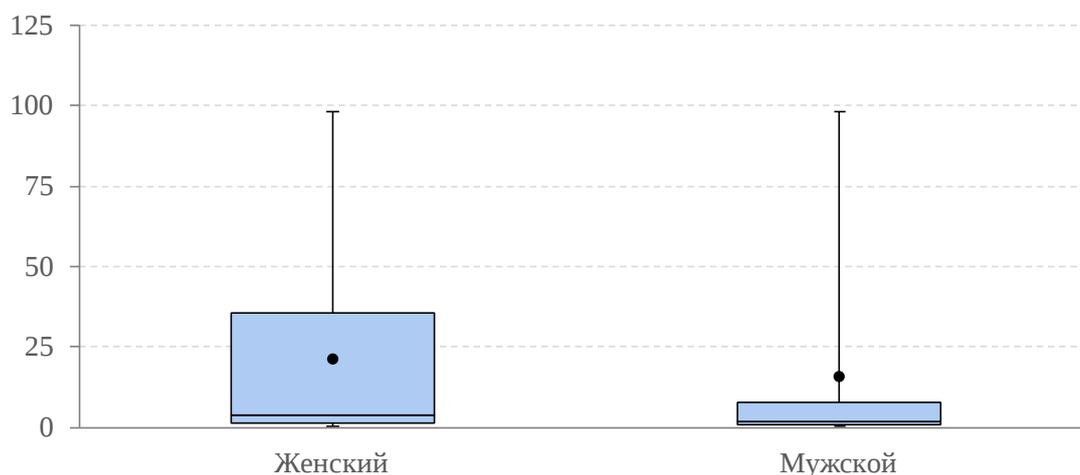


Рисунок 51 – Диаграммы размаха по показателю «Процент поврежденных клеток»

Выявлены наиболее значимые различия по полу, у женщин преобладают показатели «Клетки с очагами разрывов» в среднем в 1,3 раза ( $P = 0,0252$ ); показатель «Среднее количество разрывов на одну клетку» на 30% ( $P = 0,0251$ ); показатель «процент поврежденные клетки» на 26% ( $P = 0,0203$ ) по сравнению с мужчинами. **По-видимому, это связано с большей частотой гормональных, метаболических нарушений у женщин.**

### 3.4 Анализ разрывов ДНК лимфоцитов крови при применении метформина у лиц с ожирением

Метформин – лекарственное средство класса бигуанидов, относящееся к группе пероральных гипогликемических средств и применяемое в эндокринологии для лечения СД 2 типа. Применение метформина у пациентов с ИМТ или ожирением наряду с гипогликемическим эффектом приводит к снижению уровня холестерина ЛПНП и ТГ.

На данном этапе исследования проведено пилотное исследование по влиянию метформина на уровень разрывов ДНК лимфоцитов до и после применения у лиц с ожирением. Анализ проводился с использованием критерия Вилкоксона, поскольку в исследовании выделяется 2 временных периода. Основная задача метода определить были или нет статистически значимые изменения показателя между измерениями в сторону увеличения или уменьшения.

В исследовании приняло участие 27 пациентов. С целью изучения динамики разрывов ДНК лимфоцитов крови пациентам назначался пероральный препарат Метформин в суточной дозе 850 мг/сутки в течение 3-х месяцев. При приеме препарата нежелательных проявлений не наблюдалось. Проведен анализ двунитевых повреждений ДНК до применения и после применения метформина (таблица 40).

Таблица 41 - Анализ динамики показателей до и после приема метформина

Показатель	М ± S, До	М ± S, После	Уровень Р
Клетки с очагами разрывов	10,04 ± 2,16	11,33 ± 2,20	0,3458
Фокусы в целом	29,26 ± 8,94	44,19 ± 10,64	0,3260
Диаметр разрывов	0,55 ± 0,12	0,43 ± 0,27	0,1023
Интенсивность свечения	79,26 ± 43,09	78,67 ± 54,72	0,8101
Среднее количество разрывов на одну клетку	0,41 ± 0,10	0,30 ± 0,08	0,0001
Процент поврежденных клеток	10,50 ± 2,09	10,55 ± 2,08	0,2116

Показатель среднего количества разрывов на одну клетку составил до приема метформина  $0,41 \pm 0,010$ , после назначения метформина снизился до  $0,30 \pm 0,086$  (на 26,82%) ( $p < 0.0001$ ).

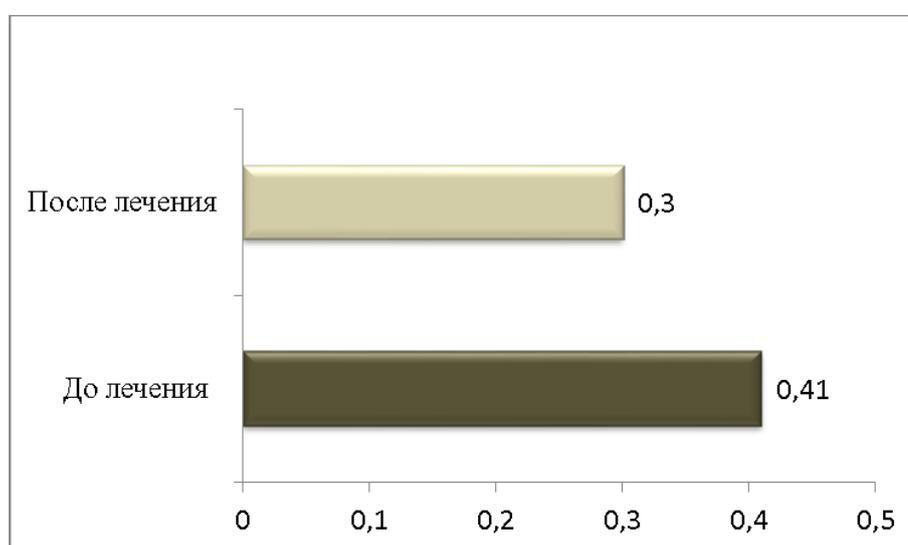


Рисунок 52 Среднее количество очагов на одну клетку до и после применения метформина (n)

В таблице 42 представлены результаты статистического анализа изменения количественных показателей в канале репарации по периодам до и после приема метформина.

Таблица 42 - Анализ динамики количественных показателей по каналу репарации до и после приема метформина

Показатель	М ± S, До	М ± S, После	Уровень Р
Клетки с очагами разрывов	46,67 ± 27,69	46,52 ± 29,96	0,6654
Фокусы в целом	82,44 ± 64,28	78,07 ± 57,97	0,5322
Диаметр разрывов	0,54 ± 0,12	0,56 ± 0,05	0,7548
Интенсивность свечения	456,67 ± 388,13	499,51 ± 392,38	0,8664
Среднее кол-во репараций на одну клетку	0,40 ± 0,061	0,59 ± 0,039	0,03613
Процент поврежденных	41,80 ± 24,32	36,68 ± 19,05	0,1785

клеток			
--------	--	--	--

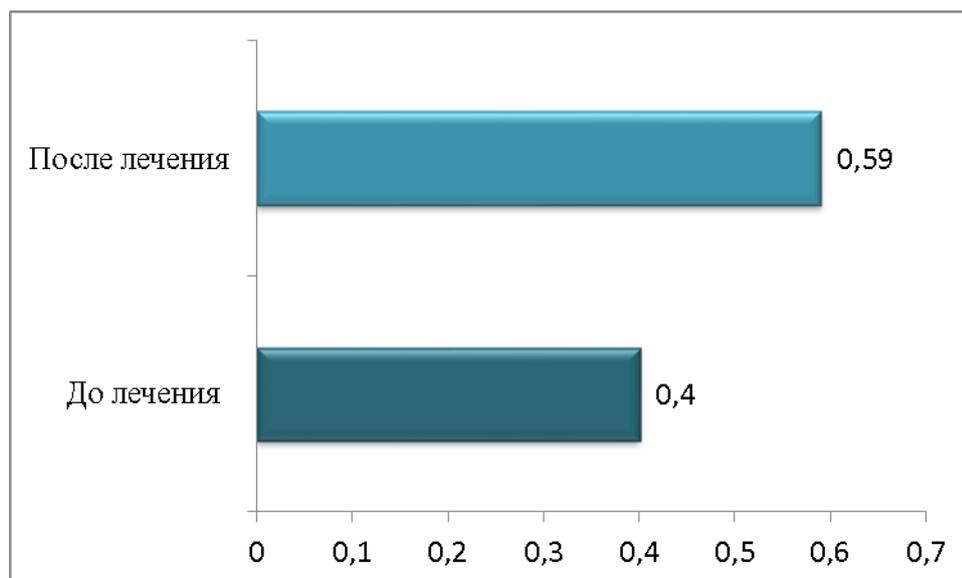


Рисунок 53 Среднее количество репараций на одну клетку до и после приема метформина

После приема метформина отмечается достоверно значимое повышение уровня репарации в 1,5 раза по сравнению до начала приема препарата.

На основании полученных результатов, можно сделать вывод о том, что в рассматриваемый период времени по каналу репарации все показатели статистически значимо не изменяются, кроме показателя среднее количество репараций на одну клетку.

По-видимому, повышение репарации нитей ДНК при применении метформина связано с активацией внутриклеточных контрольных точек ответа на повреждение ДНК и подавления иммортализации клеток.

Таким образом, метформин положительно влияет на состояние организма при ожирении, снижая риск геномной нестабильности, за счет активации врожденной защиты от иммортализации клеток.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В связи с растущей пандемией ожирения одним из основных направлений в решении проблемы избыточной массы тела и ожирения является поиск новых эффективных и патогенетически обоснованных методов профилактики и ранней диагностики осложнений.

По данным Всемирного атласа ожирения за 2022 год опубликованного Всемирной федерацией ожирения, к 2030 году один миллиард человек во всем мире, в том числе каждая пятая женщина и каждый седьмой мужчина, будут страдать от ожирения [182].

Самые высокие показатели ожирения по-прежнему отмечаются в Американском регионе. Тем не менее, в то время как в Северной и Южной Америке прогнозируется увеличение в 1,5 раза в период с 2010 по 2030 год, ожидается, что к 2030 году их число в Африке утроится; с 8 миллионов (2010 г.) до 27 миллионов мужчин (2030 г.) и с 26 миллионов (2010 г.) до 74 миллионов женщин (2030 г.). Примечательно также, что половина всех женщин с ожирением проживает в 11 странах: США, Китае, Индии, Бразилии, Мексике, России, Египте, Индонезии, Иране, Турции и Пакистане. При этом половина всех мужчин с ожирением проживает в 9 странах: США, Китае, Индии, Бразилии, Мексике, России, Египте, Германии и Турции. Из этих стран в США самая высокая распространенность среди мужчин, а в Египте среди женщин. Особую тревогу вызывают страны, которые входят в топ -20 рейтинга как по прогнозам распространенности, так и по количеству людей, живущих с ожирением; а именно США, Египет, Турция и Саудовская Аравия.

Прогноз данных по ожирению в Казахстане к 2030 году среди взрослого населения по степени ожирения и гендерным различиям, так же опубликованный Всемирной федерацией ожирения во Всемирном атласе ожирения за 2022 год, прогнозирует увеличение распространенности ожирения 1 степени среди мужчин на 25,79% и 29,73% соответственно, ожирение 2 степени - на 6,21% и 11,80% соответственно, 3 степени ожирение - на 1,18% и 3,69% соответственно [182].

Таким образом, актуальным остается необходимость разработки последовательной патогенетической концепции ожирения, основанной на целостном анализе клинических и патогенетических особенностей осложнений на фоне ожирения, поиск новых предикторов и методов ранней диагностики ассоциированных с ожирением состояний.

Персонализированный подход к диагностике и лечению ожирения с ранним выявлением предраковых изменений неэффективно без данных геномных исследований.

Цель нашей научно-исследовательской работы: изучение взаимосвязи ожирения с двухцепочечными разрывами ДНК лимфоцитов крови и анализ влияния метформина на повреждение ДНК.

Исследование проводилось в два этапа: 1 этап - клинико-лабораторная характеристика избыточной массы тела и ожирения у взрослого населения Западного региона Казахстана (одномоментное поперечное исследование) и 2 этап изучения ожирения и повреждения ДНК проводили в два подэтапа: 2.1 - исследование уровня повреждения ДНК лимфоцитов крови в зависимости от показателя ИМТ (одномоментное описательное исследование) и 2.2-анализ разрывов ДНК лимфоцитов при применении метформина у пациентов с ожирением (проспективное исследование).

На втором этапе нашего исследования мы использовали анализ измерения двухцепочечных разрывов лимфоцитов крови при избыточной массе тела и ожирении. На этапе 2.1. в исследование включено 236 участников. Участники были разделены на 5 групп: 1 группа – контрольные с ИМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup> - нормальная масса, 2 группа – избыточная масса тела с ИМТ 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup>, 3 группа - с ИМТ 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup> - ожирение 1 степени, 4 группа - ИМТ 35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup> - ожирение 2 степени, 5 группа с ИМТ  $\geq 40$ кг/м<sup>2</sup> - ожирение 3 степени, в которых проведен матчинг по возрасту, полу.

В каждой из пяти групп были проанализированы клетки с очагами разрывов, фокусы в целом, диаметр разрывов клеток, среднее количество очагов  $\gamma$ -H2AX на одну клетку, интенсивность свечения, процент поврежденных клеток.

На этапе 2.2 - информированное согласие подписали 27 пациентов. С целью изучения динамики разрывов ДНК лимфоцитов крови пациентам назначался препарат Метформин перорально в суточной дозе 850 мг/сутки в течение 3-х месяцев. При приеме препарата нежелательных проявлений не наблюдалось. Проведен анализ двунитевых повреждений ДНК до применения и после применения метформина.

Нами на 1 этапе была дана клинико-лабораторная характеристика избыточной МТ и ожирения у взрослого населения Западного региона Казахстана.

В результате одномоментного поперечного исследования отмечается большой разрыв в частоте ожирения между женщинами (63,04%) и мужчинами (36,96%;  $p < 0,001$ ). По данным ряда авторов распространённость ожирения у женщин составила 30,8%, у мужчин – 26,9%. Самая высокая частота ожирения наблюдалась в возрасте 40 – 60 лет независимо от пола респондентов, что согласуется с данными российских ученых. Частота общего ожирения в исследовании ЭССЕ-РФ по ИМТ растет с увеличением возраста как среди мужчин (с 14,3% до 36,3%,  $p < 0,001$ ), так и среди женщин (с 10,7% до 52,3%,  $p < 0,001$ ) [183,184].

В нашем исследовании выявлено, что половина взрослого населения (48%) имеет избыточный вес и ожирение, что составляет 25% и 23% соответственно. В подавляющем большинстве избыточной массой тела и ожирением страдали женщины, по сравнению с мужчинами. Средняя распространенность избыточной массы тела составила 30,6% у женщин и 36,8% у мужчин; средняя распространенность ожирения составила 27,6% у женщин и 15,9% у мужчин.

Полученные нами данные согласуются с отечественными исследователями, но при этом отмечает большой разрыв между частотой ожирения у мужчин и женщин (23,6% и 63,04% соответственно) и избыточной МТ (29,63% и 70,37% соответственно) [184-186].

Также нами было изучено содержание холестерина, липопротеинов низкой плотности. В нашем исследовании выявлены умеренные положительные взаимосвязи возраста с ОХС ( $r=0,45$ ) и ЛПНП ( $r=0,44$ ). По данным литературы известно, что снижение уровня ХС ЛПНП на каждые 1,0 ммоль/л соответствует снижению заболеваемости и смертности, связанных с сердечно-сосудистой патологией, на 22% [187].

В исследовании, проведенном нами, гендерные различия по частоте атерогенной дислипидемии, мужчины чаще, чем женщины имеют неудовлетворительный липидный профиль. Проведенные исследования показывают, что мужской пол имеет больший риск возникновения ССЗ, по сравнению с женщинами, что, по-видимому, и приводит к меньшей продолжительности жизни мужчин.

Разработка мер профилактики и лечения ряда заболеваний, в первую очередь алиментарно-зависимых, указывает на целесообразность учета конституциональных особенностей пациента [188-191]. Результаты научных исследований по изучению связи лептина с липидным спектром показали неоднозначные данные. В настоящее время нет единого мнения о связи между параметрами липидного профиля и уровнем лептина [177,178]. При этом ряд авторов отмечает значительную положительную корреляцию между уровнем ЛПВП, ХС и концентрацией лептина, показана взаимосвязь повышения уровня лептина в сыворотке у больных с инсулинорезистентностью [179,180,181].

В нашем исследовании анализ взаимосвязи концентрации лептина с липидным профилем, углеводным обменом и антропометрическими данными с использованием коэффициента корреляции Спирмена показал, что имеется положительная связь с ИМТ ( $\rho=0,57^{**}$ ,  $p<0,01$ ), с уровнем инсулина ( $\rho=0,28^{**}$ ,  $p<0,01$ ) и индексом НОМА ( $\rho=0,21^*$ ,  $p<0,05$ ).

Нами доказано, что содержание лептина в сыворотке коррелирует с ИМТ, наиболее высокие показатели отмечались при ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>; выявлена прямая взаимосвязь лептина с инсулином и индексом НОМА.

Таким образом, при ожирении 3 степени возникает лептинорезистентность, при которой, по-видимому, блокируется чувство насыщения.

Определение уровня лептина дает возможность для более точной характеристики ожирения, лучшего прогноза в дальнейшем при лечении ожирения и профилактики риска сопутствующих заболеваний, связанных с гиперлептинемией [192].

Далее было исследованы уровни повреждения ДНК лимфоцитов крови в зависимости от показателя ИМТ.

В каждой из пяти групп были проанализированы клетки с очагами разрывов, фокусы в целом, диаметр разрывов клеток, среднее количество очагов на одну клетку, интенсивность свечения, процент поврежденных клеток.

При сравнении показателей разрывов ДНК в зависимости от ИМТ использовали метод Краскела-Уоллиса.

Нами по показателям «Клетки с очагами разрывов», «Фокусы в целом», «Среднее количество очагов на одну клетку» получено достоверное увеличение в группе с 3 степенью ожирения по сравнению с контрольной группой. При этом «Диаметр разрывов клеток» не изменялся в изученных группах. «Интенсивность свечения» достоверно изменялось в 5 группе по сравнению с контрольной группой. Процент поврежденных клеток показал значимые повышение в пятой группе - ожирение 3 степени по отношению к первой группе - нормальная масса тела в 4,5 раза,  $P < 0,0001$ .

Далее был исследован уровень репарации по данным показателям. По показателям не отмечается изменений, что говорит об отставании процессов восстановления репарации ДНК в изученных группах.

Таким образом, в изученных группах отмечается увеличение показателя «Клетки с очагами разрывов» и только в 5 группе отмечается достоверно значимое повышение количества клеток с разрывами ДНК в 2,9 раза по сравнению с контрольной группой, при этом уровень репарации изменяется незначительно и не покрывает число разрывов ДНК. Также отмечается увеличение показателя «Среднее количество очагов на одну клетку», «Процент поврежденных клеток» и только у лиц с 3 степенью ожирения достоверно значимое повышение количества клеток с разрывами ДНК в 4,6 раза по сравнению с контрольной группой, при этом уровень репарации изменяется незначительно и не восстанавливает репарацию ДНК.

Далее проведен анализ факторов риска, влияющих на ключевые показатели – «Клетки с очагами разрывов», «Диаметр разрывов», «Среднее количество разрывов на одну клетку» по каналу разрывов и каналу репарации.

Факторами риска роста параметра «Клетки с очагами разрывов» выявлены: «ИМТ  $\geq 39,4$ » и «Индекс талия/рост  $\geq 0,7$ » увеличивает уровень абсолютного риска. Присутствие одного из выявленных трех ключевых факторов приводит к риску увеличения «Клеток с очагами разрывов» до 84,6%.

По результатам однофакторного анализа рисков целевого показателя для показателя «Среднее количество разрывов на одну клетку» тремя ключевыми статистически значимыми факторами развития риска являются «ИМТ,  $\text{кг}/\text{м}^2 \geq 39,4$ », «Группы ИМТ (От 40,0 и более – 3 степень ожирения)» и «Индекс талия/рост  $\geq 0,6$ » с уровнями абсолютного риска показателя «Среднее количество разрывов на одну клетку» более 42,1%. Для целевого показателя «Среднее количество очагов на одну клетку» по дереву решений тремя ключевыми статистически значимыми факторами развития риска являются «ИМТ,  $\text{кг}/\text{м}^2 \geq 39,4$ » и «HbA1C-Гликированный гемоглобин, %  $\geq 5,6$ » с уровнями абсолютного риска до 80%.

Нами изучены также факторы влияния на репарацию ДНК. Основные факторы влияния на уровень репарации ДНК с учетом ключевых показателей «Клетки с очагами разрывов», «Среднее количество разрывов на одну клетку»

По результатам однофакторного анализа для показателя «Клетки с очагами разрывов» по каналу репарации факторами риска выявлены «Индекс талия/рост  $\geq 0,6$ », «Глюкоза, ммоль/л  $\geq 5,5$ » и «ИМТ, кг/м<sup>2</sup>  $\geq 32,5$ ». Обнаружение одного из трех факторов увеличивает уровень риска больше чем в 1,8 раза. На показатель «Среднее количество разрывов на одну клетку» по каналу репарации влияют с повышением уровней рисков от 38,5% до 43,2%: «Индекс талия/рост  $\geq 0,6$ », и «Глюкоза, ммоль/л  $\geq 5,5$ ».

При формировании рискованных классов развития повреждений ДНК мы использовали метод многофакторного прогнозирования целевой переменной «дерева решений». Основа метода – разделение (ветвление) пациентов на классы с определенным уровнем риска наступления негативного события. Оценка качества построенной модели оценивалась с помощью AuROC анализа. Если значение AuROC меньше 0,75, то прогнозные качества дерева на низком уровне, при значениях меньше 0,85 – прогнозные качества на среднем уровне и значения выше 0,85 говорят о высоком прогнозном качестве модели.

На основе метода дерева решений для целевого показателя «Клетки с очагами разрывов» было выделено 7 рискованных классов: ИМТ, глюкоза, индекс талия/рост, инсулин, гликированный гемоглобин и индекс талия/рост. Высоко рискованный класс 84,6% определяется на основе факторов «ИМТ  $\geq 39,4$ » и «Индекс талия/рост  $\geq 0,7$ ». Данные прогнозного качества показали средний уровень прогноза.

Для целевого показателя «Среднее количество разрывов на одну клетку» на основе метода дерева решений было выделено 5 рискованных классов. Значимым классом и уровнем риска в 80% является комбинация факторов: «ИМТ, кг/м<sup>2</sup>  $\geq 39,4$ » и «HbA1C-Гликированный гемоглобин, %  $\geq 5,6$ ». Прогнозные качества модели показали средний уровень.

На следующем этапе проведен анализ классов способствующих репарации для показателей: «Клетки с репарациями», «Среднее количество разрывов на одну клетку» по каналу репарации.

На основе метода дерева решений было выделено 6 классов. Значимым классом с уровнем в 71,4% для показателя «Клетки с очагами разрывов» по каналу репарации, является комбинация факторов: «Индекс талия/рост  $\geq 0,6$ » и «Индекс НОМА  $\geq 9,7$ ». Уровень в 3,6% определяется при комбинации факторов: «Индекс талия/рост  $> 0,6$ », «Холестерин, ммоль/л  $\geq 3,6$ ». Для показателя «Среднее количество разрывов на одну клетку» по каналу репарации на основе метода дерева решений было выделено 5 классов. Значимым классом с уровнем в 71,4% является комбинация факторов: «Индекс талия/рост  $\geq 0,6$ » и «ЛПНП, ммоль/л  $> 2,8$ ». Уровень в 5,1% определяется при комбинации факторов: «Индекс талия/рост  $< 0,6$ » и «Лептин, нг/мл  $< 23,8$ ».

Для исследования повреждения ДНК нами проведен анализ взаимосвязей повреждений ДНК и возраста. Медиана диаметров разрывов (Me [LQ; UQ]) в

возрасте до 29,9 лет составила 0,49 [0,382;0,612]  $\mu\text{m}$ ; 30-39,9 лет- 0,481 [0,429;0,542]  $\mu\text{m}$ ; 40-49,9 лет – 0,452 [0,377;0,565]  $\mu\text{m}$ ; более 50 лет – 0,489 [0,448;0,563]  $\mu\text{m}$ . Значимых различий между возрастными категориями не выявлено (Kruskal-Wallis test:  $H = 2,61$ ;  $p = ,4557$ ).

Среднее количество разрывов на клетку в возрасте до 29,9 лет составила 0,020 [0,009;0,902]; 30-39,9лет - 0,014 [0,016;0,800]; 40-49,9 лет – 0,042 [0,007;0,546]; более 50 лет – 0,049 [0,009;1,016]. При проведении медианного теста выявлена значимая разница между разными возрастными группами (Chi-Square = 10,39;  $p = ,0155$ ).

Выявлены наиболее значимые различия по полу, у женщин преобладают показатели «Клетки с очагами разрывов» в среднем в 1,3 раза ( $P = 0,0252$ ); показатель «Среднее количество разрывов на одну клетку» на 30% ( $P = 0,0251$ ); показатель «процент поврежденные клетки» на 26% ( $P = 0,0203$ ) по сравнению с мужчинами. По-видимому, это связано с большей частотой гормональных, метаболических нарушений у женщин.

Вместе с тем, известно, что повышенный индекс массы тела связан с более высоким риском как распространенных, так и менее распространенных видов рака. Повышение риска новых случаев рака на 6–59%, были связаны с каждым увеличением ИМТ на 5кг/м<sup>2</sup> выше нормы у обоих полов [193,194,197].

На этапе 2.2 нашей работы проведен анализ разрывов ДНК лимфоцитов до и после применения метформина у лиц с ожирением. Анализ проводился с использованием критерия Вилкоксона, поскольку в исследовании выделяется 2 временных периода.

Далее нами проведено пилотное исследование влияния на повреждения и репарацию ДНК при ожирении до и после применения метформина.

Показатель среднего количества разрывов на одну клетку составил до приема метформина  $0,41 \pm 0,010$ , после назначения метформина снизился до  $0,30 \pm 0,086$  (на 26,82%) ( $p < 0,0001$ ).

После приема метформина отмечается достоверно значимое повышение уровня репарации в 1,5 раза по сравнению до начала приема препарата.

На основании полученных результатов, можно сделать вывод о том, что в рассматриваемый период времени по каналу репарации все показатели статистически значимо не изменяются, кроме показателя среднее количество разрывов на одну клетку по каналу репарации.

По-видимому, повышение репарации нитей ДНК при применении метформина связано с активацией внутриклеточных контрольных точек ответа на повреждение ДНК и подавления иммортализации клеток.

Таким образом, метформин положительно влияет на состояние организма при ожирении, снижая риск геномной нестабильности, за счет активации врожденной защиты от апоптоза клеток. Полученные результаты дополняют сведения о взаимосвязи ожирения и уровня повреждения ДНК, что может представлять собой полезный инструмент для скрининга и диагностики предраковых состояний при ожирении.

## Заключение

В данной работе были изучены клинико-лабораторные характеристики ожирения, уровень повреждения и репарации ДНК при избыточной массе и ожирения, проведено пилотное исследование влияния метформина на двунигетевые повреждения и репарацию ДНК.

Таким образом, на основании полученных результатов проведенного нами исследования можно сделать следующие **выводы**:

1. Частота избыточного веса в Западном регионе Казахстана у взрослых составила 48%, из которых 25% составляет избыточная масса тела и 23% ожирение. У женщин чаще встречается ожирение (1,7 раз) и избыточная масса тела (2,4 раза).
2. Выявлена достоверная положительная связь концентрации лептина с ИМТ ( $\rho=0,57$ ,  $p<0,01$ ), с уровнем инсулина ( $\rho=0,28$ ,  $p<0,01$ ) и индексом НОМА ( $\rho=0,21$ ,  $p<0,05$ ).
3. Доказано увеличение повреждений ДНК при ожирении 3 степени в 2,9 раза по показателю «Клетки с очагами разрывов» и в 4,6 раза по показателю «Среднее количество очагов на одну клетку» по сравнению с контрольной группой.
4. Анализ рисков повреждений ДНК дерево решений показал, что наличие одного из ключевых факторов «ИМТ  $\geq 39,4$ » и «Индекс талия/рост  $\geq 0,7$ » увеличивает уровень абсолютного риска до 84,6% по показателю «Клетки с очагами разрывов». Для целевого показателя «Среднее количество очагов на одну клетку» тремя ключевыми статистически значимыми факторами развития риска являются «ИМТ, кг/м<sup>2</sup>  $\geq 39,4$ » и «HbA1C-Гликированный гемоглобин, %  $\geq 5,6$ » с уровнями абсолютного риска до 80%.
5. Пероральное применение метформина в дозе 850 мг/сутки в течение 3-х месяцев у пациентов с ожирением (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>) приводит к уменьшению среднего количества разрывов ДНК на одну клетку на 26,8% и повышение уровня репарации на 47,5%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Врачам общей практики, терапевтам, эндокринологам помимо основных диагностических критериев при комплексном обследовании пациентов с ожирением рекомендуется определять уровень лептина, инсулина, индекс инсулинорезистентности (индекс НОМА), так как сочетание с «ИМТ  $\geq 39,4$ » и «Индекс талия/рост  $\geq 0,7$ » приводит к увеличению риска повреждений ДНК. При выявлении данных показателей у пациентов рекомендуется с целью профилактики развития предраковых состояний включить их в группу риска с дальнейшим наблюдением в динамике.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants // *Lancet*.-2016.-Vol.387.-N10026.- P. 1377–1396.
2. Liu R, Nikolajczyk BS. Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond // *Frontiers in Immunology*.- 2019.- 10:1587.
3. Francisco B. Ortega, Carl J. Lavie, and Steven N. Blair. Obesity and Cardiovascular Disease // *Circulation Research*.- 2016.- 118(11) - P.1752–1770.
4. Matsuda M., Shimomura I. Roles of adiponectin and oxidative stress in obesity associated metabolic and cardiovascular diseases // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*.- 2014. – № 15 (1). –P. 1–10.
5. Jungheim ES et al. Obesity and reproductive function // *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. -2012. -Vol. 39, № 4. -P. 479–493.
6. Jiao L et al. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts // *Cancer Causes and Control*.- 2010.- Vol. 21, № 8.-P. 1305–1314.
- 7 Ferrand J, Rondinelli B, Polo SE. Histone Variants: Guardians of Genome Integrity // *Cells*.-2020.-9(11):2424.
- 8 Amatori S, Tavolaro S, Gambardella S, Fanelli M. The dark side of histones: genomic organization and role of oncohistones in cancer // *Clin Epigenetics*. -2021.- 13(1):71.
- 9 Christophe E. Redon et al. Histone  $\gamma$ H2AX and Poly(ADP ribose) as Clinical Pharmacodynamic Biomarker // *Clinical Cancer Research*-2012.-16(18):4532–4542.
- 10 Cha H, Lowe JM, Li H, et al. Wip1 directly dephosphorylates gamma-H2AX and attenuates the DNA damage response // *Cancer Research*.- 2010.- 70:4112–22.
- 11 Zhu D, Zhang Y, Wang S. Histone citrullination: a new target for tumors // *Molecular Cancer*.- 2021.-20(1):90.
- 12 Yang G, Chen Y, Wu J, et al. Poly(ADP-ribosyl)ation mediates early phase histone eviction at DNA lesions // *Nucleic Acids Research*-2020.-48(6):3001-3013.
- 13 Christophe E. Redon et al. Recent developments in the use of  $\gamma$ -H2AX as a quantitative DNA double-strand break biomarker. *AGING*.-2011, Vol.3 №2.- P.168-174.
- 14 Yuan J, Adamski R and Chen J. Focus on histone variant H2AX: to be or not to be // *FEBS Letters*.- 2010.- 584.-P.3717-3724.
- 15 Ferrand J, Rondinelli B, Polo SE. Histone Variants: Guardians of Genome Integrity // *Cells*. -2020.-9(11):2424.
- 16 Rohde K, Rønningen T, Cour Poulsen L, Keller M, Blüher M, Böttcher Y. Role of the DNA repair genes H2AX and HMGB1 in human fat distribution and lipid profiles // *BMJ Open Diabetes Research Care*.-2020.-8(1):e000831.

17 Martire S, Banaszynski LA. The roles of histone variants in fine-tuning chromatin organization and function//Nature Reviews Molecular Cell Biology.-2020.-21(9).- P.522-541.

18 Rohde K, Rønningen T, la Cour Poulsen L, Keller M, Blüher M, Böttcher Y. Role of the DNA repair genes H2AX and HMGB1 in human fat distribution and lipid profiles// BMJ Open Diabetes Research Care//2020.-8(1):e000831.

19 Brunner S, Varga D, Bozó R, et al. Analysis of Ionizing Radiation Induced DNA Damage by Superresolution dSTORM Microscopy//Pathol Oncol Research.-2021.-27:1609971.

20 Van HT, Santos MA. Histone modifications and the DNA double-strand break response//CellCycle.-2018.-17(21-22).-P.2399-2410.

21 Singh GK, Siahpush M, Hiatt RA, Timsina LR. Dramatic Increases in Obesity and Overweight Prevalence and Body Mass Index Among Ethnic-Immigrant and Social Class Groups in the United States, 1976–2008//Journal of Community Health.-2010.-36(1).-P.94-110.

22 Романцова Т. И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины //Ожирение и метаболизм. – 2011. – №. 1. – С. 5-19.

23 Hassan Okati-Aliabad, Alireza Ansari-Moghaddam, Shiva Kargar, Neda Jabbari. Prevalence of Obesity and Overweight among Adults in the Middle East Countries from 2000 to 2020: A Systematic Review and Meta-Analysis//J.Obes.-2022.-8074837. Published online 2022 doi: 10.1155/2022/8074837.

24 Ayelign Mengesha Kassie, Biruk Beletew Abate, Mesfin Wudu Kassaw. Prevalence of overweight/obesity among the adult population in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis//BMJOpen. 2020.- 10(8): e039200. doi: 10.1136 / bmjopen-2020-039200.

25 Abdulaziz Balhareth, Ree Meertens, Stef Kremers, Ester Sleddens. Overweight and obesity among adults in the Gulf States: A systematic literature review of correlates of weight, weight-related behaviours, and interventions//Obes Rev.- 2019.-20(5).-P. 763–793.

26 Каримов Т.К., Бермагамбетова С.К. Факторы вызывающие ожирение и их алиментарная коррекция //Медицинский журнал Западного Казахстана .- 2013.-№1-2 (38) .- С.47-51.

<https://gateway.euro.who.int>. (Дата обращения 11.03.2020).

28 Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)Global Burden of Disease Study 2015(GBD 2015). Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years//New England Journal of Medicines.-2017.-6;377(1). –P. 13-27.

29 Merder-Coşkun D, Uzuner A, Keniş-Coşkun Ö, Çelenlioğlu AE, Akman M, Karadağ-SaygıE. Turk Relationship between obesity and musculoskeletal system findings among children and adolescents.//J Phys Med Rehabil.-2017.- 63(3)- P. 207-214.

30 Lennon H, Sperrin M, Badrick E, RenehanAG.The Obesity Paradox in Cancer: a Review//CurrOncol Rep. -2016 -18(9)- P.56.

31 Martínez-Martínez E., Jurado-López R., Cervantes-Escalera P. et al. Leptin, a mediator of cardiac damage associated with obesity // Hormone Molecular Biology

and Clinical Investigation–2014.–№18(1).–P.3–14.

32 Chooi Y.C. et al. The epidemiology of obesity // *Metabolism Clinical and Experimental*. – 2019.- Vol. 92. - P. 6–10.

33 Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N, Claycombe KJ. Immunity as a link between obesity and insulin resistance// *Molecular Aspects of Medicine*. - 2012.-33.- P.26–34.

34 Kanhai DA, KranendonkME, Uiterwaal CS, Graaf Y, Kappelle LJ, Visseren FL. Adiponectin and incident coronary heart disease and stroke. A systematic review and meta-analysis of prospective studies// *Obesity Reviews*.- 2013.-14.-P.555–567.

35 World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation, 894//*World Health Organ Tech Rep Ser*/- 2008.-P.1–253.

36 Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. In: National Institutes of Health, editor//*Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults - the evidence report - nih publication*.-2008.- No. 98-4083.

37 Choo V. WHO reassesses appropriate body-mass index for Asian populations// *Lancet*.- 2012.- 360:235.

38 Pan WH, Yeh WT. How to define obesity? Evidence-based multiple action points for public awareness, screening, and treatment: an extension of Asian-Pacific recommendations//*Asia Pac J Clin Nutr*.- 2008.-17.-P.370–374.

39 Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ// *Mol Cell Endocrinol*.- 2010.-316.-P.129–139.

40 Ping Z, Pei X, Xia P, Chen Y, Guo R, Hu C, et al. Anthropometric indices as surrogates for estimating abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue: a metaanalysis with 16,129 participants//*Diabetes Res Clin Pract*.- 2018.-143:310–9.

41 Feller S, Boeing H, Pischon T. Body mass index, waist circumference, and the risk of type 2 diabetes mellitus//*DtschArzteblInt*.- 2010;107:470–6.

42 Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe//*N Engl J Med*.- 2008;359:2105–20.

43 Karlsson AK, Kullberg J, Stokland E, Allvin K, Gronowitz E, Svensson PA, et al. Measurements of total and regional body composition in preschool children: a comparison of MRI, DXA, and anthropometric data//*Obesity (Silver Spring)*.- 2013;21:1018.

44 Lee S, Kuk JL. et al. Changes in fat and skeletal muscle with exercise training in obese adolescents: comparison of whole-body MRI and dual energy X-ray absorptiometry//*Obesity (Silver Spring)* 2013;21:2063–71.

45 Neamat-Allah J, Wald D, Husing A, Teucher B, Wendt A, Delorme S, et al. Validation of anthropometric indices of adiposity against whole-body magnetic resonance imaging-a study within the German European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohorts//*PLoS One* 2014;9:e91586.

46 Oscar Daniel Rangel-Huerta, Belén Pastor-Villaescusa, Angel Gil.

Are we close to defining a metabolomic signature of human obesity? A systematic review of metabolomics studies//*Metabolomics*.-2019.-15(6): 93.

47 Layton Reesor-Oyer, Rosenda Murillo, Emily C. LaVoy, Daniel P. O'Connor, Yu Liu, Daphne C. Hernandez. Evaluation of the Role of Leisure Time Physical Activity and Sedentary Behavior Simultaneously on the Income-Overweight/Obesity Relationship//*Int J Environ Res Public Health*.-2021.-18(6): 3127.

48 Zhou B, et al. C-reactive protein, interleukin-6 and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis//*Cancer Causes Control*.- 2014;25:1397–405.

49 Pérez BM, Landaeta-Jiménez M, Amador J, Vásquez M, Marrodán MD. Sensibilidad y especificidad de indicadores antropométricos de adiposidad y distribución de grasa en niños y adolescentes venezolanos// *Caracas*.-2009;34:84–90.

50 Thomas Semlitsch, Florian L. Stigler, Klaus Jeitler, Karl Horvath, Andrea Siebenhofer. Management of overweight and obesity in primary care -A systematic overview of international evidence based guidelines//*Obes Rev*.- 2019.- 20(9).-P. 1218–1230.

51 Bosy-Westphal A, Booke CA, Blöcker T, Kossel E, Goele K, Later W, et al. Measurement site for waist circumference affects its accuracy as an index of visceral and abdominal subcutaneous fat in a Caucasian population// *J Nutr*.- 2010;140:954–961.

52 Anna MS, Tinoco AL, Rosado LE, Mello AC, Brito IS, et al. Body fat assessment by bioelectrical impedance and its correlation with different anatomical sites used in the measurement of waist circumference in children//*J Pediatr (Rio J)*.- 2009;85:61–66.

53 Barbosa L, Chaves OC, Ribeiro RC. Anthropometric and body composition parameters to predict body fat percentage and lipid profile in schoolchildren//*Rev Paul Pediatr*.-2012.-30.- P.520–528.

54 Hassan NE, El-Masry AS et al. Waist circumference and central fatness of Egyptian primary-school children//*East Mediterr Health J*.-2008.-14.-P.916–925.

55 Rodríguez PN, Bermúdez EF, Rodríguez GS, Spina MA, Zeni AS, Friedman SM, et al. Body composition by simple anthropometry, bioimpedance and DXA in preschool children: interrelationship among methods//*Arch Argent Pediatr*.- 2008.- 106.-P.102–109.

56 Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. Max C. Petersen, Gerald I. Shulman//*Physiol Rev*.- 2018.- 98(4).-P. 2133–2223.

57. Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease//*Med Clin North Am*.- 2011.-95.- P.875–892.

58 Aleksandrova K, Drogan D, Boeing H, Jenab M, Bas Bueno-de-Mesquita H, Jansen E, et al. Adiposity, mediating biomarkers and risk of colon cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition study//*Int J Cancer*.- 2014;134:612–21.

59 Mariyam Khalid, Juma Alkaabi, Moien A. B. Khan, Abdu Adem. Insulin Signal Transduction Perturbations in Insulin Resistance//*Int J Mol Sci*.-202.-22(16): 8590. Published online 2021 Aug 10. doi: 10.3390/ijms22168590

60 Parekh N, Roberts CB, Vadiveloo M, Puvanendran T, Albu JB, Lu-Yao GL. Lifestyle, anthropometric, and obesity-related physiologic determinants of insulin-like growth factor-1 in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994)// *Ann Epidemiol.*- 2010;20:182–93.

61 Xun P, Wu Y, He Q, He K. Fasting insulin concentrations and incidence of hypertension, stroke, and coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies// *American Journal of Clinical Nutrition.*- 2013;98:1543–54.

62 Lisa D. Yee, Joanne E. Mortimer, Rama Natarajan, Eric C. Dietze, Victoria L. Seewaldt. Metabolic Health, Insulin, and Breast Cancer: Why Oncologists Should Care About Insulin// *Front Endocrinol (Lausanne).*- 2020; 11: 58.

63 Eusebio Chiefari, Maria Mirabelli, Sandro La Vignera, Sinan Tanyolaç, Daniela Patrizia Foti, Antonio Aversa, Antonio Brunetti. Insulin Resistance and Cancer: In Search for a Causal Link// *International Journal of Molecular Sciences.*- 2021.-22(20): 11137.

64 Sant Anna MS, Tinoco AL, Rosado LE, Sant'Ana LF, Mello AC, Brito IS, et al. Body fat assessment by bioelectrical impedance and its correlation with different anatomical sites used in the measurement of waist circumference in children// *J Pediatr (Rio J).*- 2009;85:61–66.

65 Anni M.Y. Zhang, Elizabeth A. Wellberg, Janel L. Kopp, James D. Johnson. Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer// *Diabetes Metab J.*- 2021.-45(3).-P.285–311.

66 Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives// *Annu Rev Med.*- 2010;61:301–16.

67 Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer// *Endocr Relat Cancer.*- 2009;16:1103–23.

68 Roberta Malaguarnera, Veronica Vella, Maria Luisa Nicolosi, Antonino Belfiore. Insulin Resistance: Any Role in the Changing Epidemiology of Thyroid Cancer? // *Front Endocrinol (Lausanne).*- 2017; 8: 314.

69 Junguo Cao, Weijia Yan, Xiujian Ma, Haiyan Huang, Hong Yan. Insulin-like Growth Factor 2 mRNA-Binding Protein 2—a Potential Link Between Type 2 Diabetes Mellitus and Cancer// *J Clin Endocrinol Metab.* -2021.-106(10): 2807–2818.

70 Cornelius J Fernandez, Annu Susan George, Nikhila A Subrahmanyam, Joseph M Pappachan. Epidemiological link between obesity, type 2 diabetes mellitus and cancer// *Methodol.*- 2021.-11(3).- P.23–45.

71 Pisani P. Hyper-insulinaemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies// *Archives of Physiology and Biochemistry.*- 2008;114:63–70.

72 Burgers AM, Biermasz NR, Schoones JW, Pereira AM, Renehan AG, Zwahlen M, et al. Meta-analysis and dose-response metaregression: circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) and mortality// *J Clinical Endocrinology and Metabolism.*- 2011.-96:2912–20.

73 Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N, Claycombe KJ. Immunity as a link between obesity and insulin resistance// *Molecular Aspects of Medicine.*- 2012;33:26–34.

74 Margarita Neganova, Junqi Liu, Yulia Aleksandrova, Sergey Klochkov, Ruitai Fan. Therapeutic Influence on Important Targets Associated with Chronic Inflammation and Oxidative Stress in Cancer Treatment//Cancers (Basel). - 2021.- 13(23): 6062.

75 Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer//Nature.- 2012;420:860–7.

76 Allin KH, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Baseline C-reactive protein is associated with incident cancer and survival in patients with cancer//J Clinical Oncology.-2009;27:2217–24.

77 Heikkila K, Ebrahim S, Lawlor DA. A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer//J Epidemiol Community Health.- 2007;61:824–33.

78 Zhou B, Shu B, Yang J, Liu J, Xi T, Xing Y. C-reactive protein, interleukin-6 and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis//CancerCausesControl.- 2014;25:1397–405.

79 Nimptsch K, Aleksandrova K, Boeing H, Janke J, Lee YA, Jenab M, et al. Association of CRP genetic variants with blood concentrations of C-reactive protein and colorectal cancer risk//Int J Cancer.- 2015;136:1181–92.

80 Donohoe CL, Lysaght J, O’Sullivan J, Reynolds JV. Emerging concepts linking obesity with the hallmarks of cancer//Trends Endocrinol Metab.- 2017.-28:46–62.

81 Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation//Nature.-2008.- 454:428–35.

82 E.V. Kayukova, L.F. Sholokhov, A.M. Ziganshin, V.A. Mudrov. Inflammatory Proteins as Molecular Markers in the Diagnosis of Cervical Oncopathology//SovremTekhnologiMed.- 2021.-13(4).-P.64–68.

83 Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, Hu B, Jin C, Flavell RA. Inflammation induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms//Nat Rev Cancer.-2013.-13:759–71.

84 Priya Joshi, Jaydeep Pol, Madhuri Chougule, Kiran Jadhav, Sangeeta Patil, Swapnita Patil. Tumor budding – A promising prognostic histopathological parameter in oral squamous cell carcinoma – A comparative immunohistochemical study//JOralMaxillofacPathol.- 2020.-24(3): 587.

85 Katarzyna Zorena, Olga Jachimowicz-Duda, Daniel Ślęzak, Marlena Robakowska, Małgorzata Mrugacz. Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications//Int J Mol Sci.-2020.-21(10): 3570.

86 Jan Bilski, Agnieszka Mazur-Bialy, Dagmara Wojcik, et al. Role of Obesity, Mesenteric Adipose Tissue and Adipokines in Inflammatory Bowel Diseases // Biomolecules. - 2019; 9(12): 780.

87 John E. Hall, Jussara M. do Carmo, Alexandre A. da Silva, et al. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links //Nat Rev Nephrol. -2019.- 15(6).- P.367–385.

88 Ming-Ling Chang, Zinger Yang, Sien-Sing Yang. Roles of Adipokines in Digestive Diseases: Markers of Inflammation, Metabolic Alteration and Disease Progression//Int J Mol Sci. -2020.-21(21): 8308.

89 Georgios K. Vasileiadis, Anna-Carin Lundell, Yuan Zhang, Kerstin Andersson, Inger Gjertsson, Anna Rudin, Cristina Maglio. Adipocytokines in Untreated Newly Diagnosed Rheumatoid Arthritis: Association with Circulating Chemokines and markers of Inflammation // *Biomolecules*. -2021.-11(2):325.

90 Kanhai DA, Kranendonk ME, Uiterwaal CS, van der Graaf Y, Kappelle LJ, Visseren FL. Adiponectin and incident coronary heart disease and stroke. A systematic review and meta-analysis of prospective studies// *Obesity Reviews*.-2013;14 : 555–67.

91 Kim AY, Lee YS, Kim KH, Lee JH, Lee HK, Jang SH, et al. Adiponectin represses colon cancer cell proliferation via AdipoR1- and -R2-mediated AMPK activation// *Mol Endocrinol*.- 2010;24:1441–52.

92 Yang H, Guo W, Li J, Cao S, Zhang J, Pan J, et al. Leptin concentration and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis// *PLoS One*.- 2017;12:e0166360.

93 Mechanick J.I., Zhao S., Garvey W.T. Leptin, An Adipokine With Central Importance in the Global Obesity Problem//*Glob Heart*. -2018.-13(2).-P.113-127.

94 Slattery ML, Wolff RK. Leptin and colorectal cancer: an undefined link//*Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*.- 2010;4:118–9.

95 Engin A. Diet-induced obesity and the mechanism of leptin resistance// *Adv Exp Med Biol*.- 2017;960:381–97.

96 Gill P.S., Kai J., Bhopal R.S., Wild S. Healthcare needs assessment. Black and minority ethnic groups.<http://hcna.radcliffe-oxford.com/bemgframe.htm>

97 Zuo H, Shi Z, Yuan B, Dai Y, Wu G, Hussain A: Association between serum leptin concentrations and insulin resistance: a population-based study from China//*PLoS One*.- 2013.-8(1):e54615

98 Irene Ray, Lisiane B. Meira, Agnieszka Michael, Patricia E. Adipocytokines and disease progression in endometrial cancer: a systematic review//*Cancer Metastasis Rev*.- 2022.-41(1).-P.211–242.

99 Yen-Chang Lin, Jianying Huang, Stan Hileman, et al. Leptin decreases heart rate associated with increased ventricular repolarization via its receptor//*Am J Physiol Heart Circ Physiol*.- 2015; 309(10):1731.

100 Mareike S et al. Role of Leptin in Cardiovascular Diseases// *Front Endocrinol*.-2020; 11:354.

101 Wu L, Sun D. Leptin receptor gene polymorphism and the risk of cardiovascular disease: a systemic review and meta-analysis//*Int J Environ Res Public Health*.- 2017;14(4):375.

102 Carlos Jiménez-Cortegana, Ana López-Saavedra, Flora Sánchez-Jiménez, Antonio Pérez-Pérez, Jesús Castiñeiras, Juan A. Virizuela-Echaburu, Luis de la Cruz-Merino, Víctor Sánchez-Margalet. Leptin, Both Bad and Good Actor in Cancer//*Biomolecules*.- 2021.-11(6): 913.

103 Stephanie E. Simonds, Jack T. Pryor, Eric Ravussin, et al. Leptin Mediates the Increase in Blood Pressure Associated with Obesity//*Cell*.- 2014 .-159(6).-P.1404–1416.

104 Joshi RK, Kim WJ, Lee SA. Association between obesity-related adipokines and colorectal cancer: a case-control study and meta-analysis//World J Gastroentl.-2014;20:7941–9.

105 Joshi R.K., Kim W.J., Lee S.A. Association between obesity-related adipokines and colorectal cancer: a case-control study and meta-analysis//World J Gastroentl.- 2014;20:7941–9.

106 Кудабаева Х.И., Космуратова Р.Н., Саханова С.К., Базаргалиев Е.Ш. Повреждения ДНК и их связь с избыточной массой тела и ожирением//Georgian medical news.-2019.-№7-8 . – С. 49-53.

107 Aleksandrova K, Drogan D, Boeing H, Jenab M, Bas Bueno-de-Mesquita H, Jansen E, et al. Adiposity, mediating biomarkers and risk of colon cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition study//Int J Cancer.-2014;134:612–21.

108 Hyeong Kyu Park, Mi Kyung Kwak, Hye Jeong Kim, Rexford S. Ahima. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases//Korean J Intern Med.- 2017.-32(2).-P. 239–247.

109 Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease//Br J Pharmacol.- 2012; 165:622–632.

110 Fontana A, Spadaro S, Copetti M, Spoto B, Salvemini L, Pizzini P, et al. Association between resistin levels and all-cause and cardiovascular mortality: a new study and a systematic review and meta-analysis//PLoS One.- 2015.-10:e0120419.

111 Ivan Liakh, Tomasz Sledzinski, Lukasz Kaska, Paulina Mozolewska, Adriana Mika. Sample Preparation Methods for Lipidomics Approaches Used in Studies of Obesity//Molecules. -2020; 25(22): 5307.

112 Champion J.D., Collins J.L. Retrospective Chart Review for Obesity and Associated Interventions Among Rural Mexican-American Adolescents Accessing Healthcare Services//J. Am. Assoc. Nurse Pract.- 2013;25:604–610.

113 Nigam P.K. Serum Lipid Profile: Fasting or Non-Fasting? //Indian J. Clin. Biochem.-2011;26: 96–97.

114 Marta Włodarczyk, Beata Jabłonowska-Lietz, Wioletta Olejarz and Grazyna Nowicka. Anthropometric and Dietary Factors as Predictors of DNA damage in obese women//Nutrients.- 2018; 10:578.

115 Солопова А. Г. и соавт. Современный взгляд на этиопатогенез и новые возможности диагностики миом матки (обзор) //Georgian medical news.-2018.-№6 (279) – С. 42-48.

116 Anderson D., A. Dhawan, J. Laubenthal, The comet assay in human biomonitoring//Methods Mol. Biol.- 2013.-1044.- P.347–362.

117 Lucilla Crudele, Elena Piccinin, Antonio Moschetta. Visceral Adiposity and Cancer: Role in Pathogenesis and Prognosis//Nutrients. -2021.-13(6): 2101.

118 Anni M.Y. Zhang, Elizabeth A. Wellberg, Janel L. Kopp, James D. Johnson. [Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer](#)// J Diabetes Metab.- 2021.-45(3).-P.285–311.

119 Luperini B.C., et al., Gene polymorphisms and increased DNA damage in morbidly obese women//Mutat. Res.-2015.-776.-P. 111–117.

120 Солопова А. Г. и др. Современный взгляд на этиопатогенез и новые возможности диагностики миом матки (обзор) //Georgian medical.-2018, №6 (279)– С. 42-48.

121 Anderson D., A. Dhawan, J. Laubenthal, The comet assay in human biomonitoring, //Methods Mol. Biol. -2013.- 1044.- P.347–362.

122 Nersesyan A., et al., Use of single-cell gel electrophoresis assays in dietary intervention trials// Comet Assay in Toxicology.- 2016;30: 314.

123 In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test,OECD//Guidelines for the Testing of Chemicals.-2010.-No: 487.

124 Vazquez Boucard C., et al. A study of DNA damage in buccal cells of consumers of well and/or tap-water using the comet assay: assessment of occupational exposure to genotoxicants// Environ. Mol. Mutagen.-2017.-58 (8).-P. 619–627.

125 Wasson G.R., V.J. McKelvey-Martin, C.S. Downes, The use of the comet assay in the study of human nutrition and cancer //Mutagenesis.- 2010.-23 (3).- P. 153 –162.

126 William J. Turbitt, Claire Buchta Rosean, K. Scott Weber, Lyse A. Norian. [Obesity and CD8 T cell metabolism: Implications for anti-tumor immunity and cancer immunotherapy outcomes](#)//Immunol Rev. -2020.-295(1).- P. 203–219.

127 In Vivo Mammalian Alkaline Comet Assay//Guidelines for the Testing of Chemicals.-2016.- Section 4.- Test No. 489.-pp. 1–27.

128 Callaghan N.J., et al., Weight loss in obese men is associated with increased telomere length and decreased abasic sites in rectal mucosa//Rejuvenation Res. - 2010.-12 (3).-P.169–176.

129 Nersesyan A., et al., Use of single-cell gel electrophoresis assays in dietary intervention trials//The Comet Assay in Toxicology.-2016.- 30 :314.

130 Corvi R., F. Madia, In vitro genotoxicity testing-Can the performance be enhanced?// Food Chem. Toxicol.- 2017.-106 (Pt B).-P. 600–608.

131 . Emma H. Allott, Stephen D. Hursting. [Obesity and cancer: mechanistic insights from transdisciplinary studies](#)//Endocr Relat Cancer. -2015.- 22(6).-P. 365–386.

132 D.A. York, J. Steinke, G.A. Bray, Hyperinsulinemia and insulin resistance in genetically obese rats// Metabolism.- 2021 (4).-P. 277–284.

133 Besma Boubertakh, Cristoforo Silvestri, Vincenzo Di Marzo. [Obesity: The Fat Tissue Disease Version of Cancer](#)//Cells.-2022.- 11(12): 1872.

134 J.K. Sinha, et al., Increased macromolecular damage due to oxidative stress in the neocortex and hippocampus of WNIN/Ob, a novel rat model of premature aging//Neuroscience.- 2014.-269.-P. 256–264.

135 Kocael A., et al, The effect on oxidative DNA damage of laparoscopic gastric band applications in morbidly obese patients//Can. J. Surg.- 2014.-57 (3).-P. 183–187.

- 136 Concha Cerda et al. Oxidative stress and DNA damage in obesity-related tumorigenesis//Adv Exp Med Biol. -2014.- 824:5-17.
- 137 Karbownik-Lewinska M., et al., Direct contribution of obesity to oxidative damage to macromolecules//Neuro Endocrinol. Lett. -2012.-33 (4).-P. 453–461.
138. Laura M. Sipe, Mehdi Chaib, Ajeeth K. Pingili et al. Microbiome, bile acids, and obesity: How microbially modified metabolites shape anti-tumor immunity//J Immunol Rev. -2020/- 295(1).-P. 220–239.
- 139 Torres-Bugarin O., et al., Genetic profile of overweight and obese school age children//Toxicol. Environ. Chem.-2010.- 91(4).-P. 789–795.
- 140 Azzara A., et al., Different repair kinetic of DSBs induced by mitomycin C in peripheral lymphocytes of obese and normal weight adolescents//Mutat. Res.-2016.- 789.-P. 9–14.
- 141 N.M. Tenorio, et al., The influence of sleep deprivation and obesity on DNA damage in female Zucker rats//Clinics.-2013- 68(3).-P. 385–389.
- 142 M. Remely, et al., Vitamin E modifies high-fat diet-induced increase of DNA strand breaks, and changes in expression and DNA methylation of Dnmt1 and MLH1 in C57BL/6J male mice//Nutrients.-2017.- 9 (6):607.
- 143 M. Remely, et al., EGCG prevents high fat diet-induced changes in gut microbiota, decreases of DNA strand breaks, and changes in expression and DNA methylation of Dnmt1 and MLH1 in C57BL/6J male mice//Oxid. Med. Cell. Longev.-2017:3079148.
- 144 T. Setayesh, F.F, A. Nersesyan, A. Haslberger, W. Huber, E. Haslinger, S. Knasmüller, Impact of Gallic Acid on Genotoxic and Biochemical Parameters in Mice Fed on a High Fat Diet//Global Summit on Obesity and Diet Management.- 2016, Los Angeles.
- 145 K.B. Gutzkow, et al., Enhanced susceptibility of obese mice to glycidamide-induced sperm chromatin damage without increased oxidative stress//Andrology .-2016.-4 (6).-P.1102–1114.
- 146 J.K. Sinha, et al., Increased macromolecular damage due to oxidative stress in the neocortex and hippocampus of WNIN/Ob, a novel rat model of premature aging//Neuroscience.-2014.- 269.-P. 256–264.
- 147 E.E. Bankoglu, et al., Impact of weight loss induced by gastric bypass or caloric restriction on oxidative stress and genomic damage in obese Zucker rats//Free Radic. Biol. Med.-2016.- 94:217.
- 148 S. Del Ry, et al., Transcriptional alterations of ET-1 axis and DNA damage in lung tissue of a rat obesity model//DNA Cell Biol.-2015.- 34 (3).-P.170–177.
- 149 S. Ganesan, et al., Obesity alters phosphoramidate mustard-induced ovarian DNA repair in mice//Biol. Reprod.-2017.- 96 (2).- P. 491–501.
- 150 Brett L. Ecker, Jun Y. Lee, Christopher J. Sterner et al.[Impact of obesity on breast cancer recurrence and minimal residual disease](#)//Breast Cancer Res.- 2019; 21: 41.
- 151 H.T. Yu, et al., Oxidative damage of mitochondrial respiratory chain in different organs of a rat model of diet-induced obesity// Eur. J. Nutr.-2017.- 1:11.

152 S. Melnyk, et al., Effects of obesity on pro-oxidative conditions and DNA damage in liver of DMBA-Induced mammary carcinogenesis models//Metabolites.-2017.-7 (2) :26.

153 L.V. Yuzefovych, et al., Mitochondrial DNA damage and dysfunction, and oxidative stress are associated with endoplasmic reticulum stress, protein degradation and apoptosis in high fat diet-induced insulin resistance mice//PloS one.-2013.- 8 (1) e54059.

154 Burlinson B., et al., Fourth International Workgroup on Genotoxicity testing:results of the in vivo Comet assay workgroup//Mutat. Res.-2008 627(1).-P.31–35.

155 Evenson D.P., The Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA((R))) and other sperm DNA fragmentation tests for evaluation of sperm nuclear DNA integrity as related to fertility//Anim. Reprod. Sci.-2016.- 169.- P. 56–75.

156 Sha Wu, Xiaoning Li. [A genomic instability-derived risk index predicts clinical outcome and immunotherapy response for clear cell renal cell carcinoma//Bioengineered.- 2021.- 12\(1\).- P.1642–1662.](#)

157 Torres - Bugarin O. et al. Genetic profile of overweight and obese school-age children.toxicol//Environ.Chem.-2009.- 91(4).-P.789–795.

158 Grzegorz K. Jakubiak, Kamila Osadnik, Mateusz Lejawa, Sławomir Kasperczyk, Tadeusz Osadnik, Natalia Pawlas. Oxidative Stress in Association with Metabolic Health and Obesity in Young Adults//Oxid Med Cell Longev.-2021: 9987352. Published online 2021 Jun 26.doi: 10.1155/2021/9987352.

159 Scarpato R. et al. Nuclear damage in peripheral lymphocytes of obese and overweight Italian children as evaluated by the  $\gamma$ -H2AX focus assay and micronucleus test//FASEBJ.2011.-25(2).-P. 685–693.

160 Hamid Z.A. et al. The association of nuclear abnormalities in exfoliated buccal epithelial cells with the health status of diereent agricultural activities farmers in Peninsular Malaysia//Genes Environ.-2016;38(1).-P. 30–36.

161 Karbownik-Lewinska M. et al. Direct contribution of obesity to oxidative damage to macromolecules//Neuro Endocrinol. Lett.- 2012.- 33(4).-P. 453–461.

162 Lodovici M. et al. Oxidative DNA damage and plasma antioxidant capacity in type 2 diabetic patients with good and poor glycaemic control //Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.- 2008.- 638(1-2).-P.98-102.

163 Setayesh T., Nersesyan A., Haslberger A., Huber W., Haslinger E.,Knasmüller S. Impact of Gallic Acid on Genotoxic and Biochemical Parameters in Mice Fedona High Fat Diet, in Global Summit on Obesity and Diet Managment, Los Angeles, USA: 2016.

164 Cejvanovic V. et al. Markers of oxidative stress in obese men with and without hypertension//Scand.J.Clin.Lab.Invest.-2016.-76(8).-P. 620–625.

165 Lauby-SecretanB.et al.Bodyfatnessandcancer-viewpoint of the IARC workinggroup//N.Engl.J.Med.-2016.-375(8).-P. 794–798.

166. Siegfried Janz, Fenghuang Zhan, Fumou Sun et al. [Risk Contribution to Genomic Instability in Multiple Myeloma](#)//Front Genet.-2019.- P.10-24.

167 WHO Model List of Essential Medicines, 16 th edition, World Health Organization,p.24.Retrievedon 22 December 2010.

168 Ben Sahra I, Laurent K, Loubat A, et al. The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D1 level. //Oncogene.-2008.-Vol.27,Nº25.-P.3576–3586.

169 Mario Cioce, Claudio Pulito, Sabrina Strano, Giovanni Blandino, Vito Michele Fazio.Metformin: Metabolic Rewiring Faces Tumor Heterogeneity //Cells.- 2020.- 9(11): 2439.

170 Ben Sahra I., Le Marchand-Brustel Y., Tanti J.F. Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? // Mol. Cancer Ther. – 2010 –Vol.9,Nº5.–P.1092–1099.

[171 Yue Liu, Haojian Li, Crystal N. Wilson, Hui Jen Bai, Myriem Boufraqueh, Urbain Weyemi.](#) Histone H2AX promotes metastatic progression by preserving glycolysis via hexokinase-2//Sci Rep.- 2022.-12:3758.

172 Junichi Fujii, Takujiro Homma, Tsukasa Osaki. [Superoxide Radicals in the Execution of Cell Death](#)//Antioxidants (Basel).- 2022.-11(3):501.

173 Li Q, Hagberg CE, Silva Cascales H, Lang S, Hyvönen MT, Salehzadeh F, Chen P, Alexandersson I, Terezaki E, Harms MJ, Kutschke M, Arifen N, Krämer N, Aouadi M, Knibbe C, Boucher J, Thorell A, Spalding KL. Obesity and hyperinsulinemia drive adipocytes to activate a cell cycle program and senescence//Nat Med.- 2021.-27(11).-P.1941–1953.

174 Machitani M, Taniguchi I, McCloskey A, Suzuki T, Ohno M. The RNA transport factor PHAX is required for proper histone H2AX expression and DNA damage response//RNA. -2020.-26(11).-P. 1716-1725.

175 Ademar Dantas Cunha Júnior, Arinilda Campos Bragagnoli, Felipe Osório Costa, José Barreto Campello Carvalheira. [Repurposing metformin for the treatment of gastrointestinal cancer](#)//World J Gastroenterol- 2021- 27(17).- P. 1883–1904.

176 Kasacka I., Piotrowska Z., Niezgoda M., Lebkowski W. Differences in leptin biosynthesis in the stomach and in serum leptin level between men and women //J.Gastroenterol.Hepatol.-2019.-Vol.34,N11.-P.1922–1928.

177 Selthofer-Relatić K., Radić R., Stupin A., Šišljagić V., Bošnjak I., Bulj N. et al. Leptin/adiponectin ratio in overweight patients – gender differences // Diabetes Vasc. Dis. Res.-2018.-Vol.15,N 3.-P. 260–262.

178 Redondo M.J., Siller A.F., Gu X., Tosur M., Bondy M., Devaraj S. et al. Sex differences in circulating leptin as a marker of adiposity in obese or overweight adolescents with type 1 diabetes // BMJ Open Diabetes Res. Care.- 2020. -Vol. 8, N 1:e001683.

179 Patel J.K., Rouster A.S. Infant Nutrition Requirements and Options//StatPearls [Electronic resource].Treasure Island, FL: Stat Pearls Publishing.-2021.

180 Zulfania, Khan A., Ghaffar T., Kainat A., Arabdin M., Rehman

Orakzai S.U. Correlation between serum leptin level and body mass index (BMI) in patients with type 2 diabetes mellitus//JPak Med Assoc.- 2020.- 70 (1).- P.3–6.

181 Huang J., Peng X., Dong K., Tao J., Yang Y. the association between insulin resistance, leptin, and resistin and diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus patients with different body mass indexes//Diabetes Metab Syndr Obes. -2021; 14: 2357–65.

182 World Obesity Atlas 2022 <https://www.worldobesity.org>

183 Муромцева Г. А. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ//Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, №. 6. – С. 4-11.

184 Баланова Ю. А. и др. Ожирение в российской популяции-распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний //Российский кардиологический журнал. – 2018. – №6.

185 <http://www.who.int/nmh/countries/kaz>.

186 Р.Н. Космуратова, Х.И. Кудобаева, Е.Ш.Базаргалиев, А.К. Турдалина и др. Ассоциации ожирения и избыточной массы тела с дислипидемией у взрослого населения Западного Казахстана //Вестник КазНМУ-2020.-№2.- С.238-244.

187 Бердыгалиев А., Кайнарбаева М., Быкыбаева С. и др. Изучение распространенности избыточной массы тела и ожирения среди женщин в Казахстане // Вестник КазНМУ. – 2015. – Т. 1. – С. 409-414.

188 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias//European Heart Journal.-2011.- 32.-P.1769–1818.

189 А. Н. Мешков, А. И. Ершова, А. И. Деев, и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в РФ. Результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг.//Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2017.-16(4).

190 М.Мкртумян, Е.В.Бирюкова, Р.И.Стрюк, П.Л.Биндита. Ожирение-заболевание, которое можно вылечить//Медицинский совет.-2009.- №2.-С. 51-59.

191 <https://gateway.euro.who.int>. (Дата обращения 11.03.2020)

192 Никитюк Д.Б. Антропонутициология: развитие идей основоположников нового научного направления // Вопросы питания.- 2020.- Т. 89, № 4.- С. 82–88.

193 Космуратова Р.Н., КудобаеваХ.И., БазаргалиевЕ.Ш., Гржибовский А.М., Керимкулова А.С. Связь лептина с антропометрией, дислипидемией и углеводным обменом у пациентов с ожирением в казахской популяции//Вопросы питания-2021.-Том 90, №6- С.85-91.

194 Brunner S, Varga D, Bozó R, et al. Analysis of Ionizing Radiation Induced DNA Damage by Superresolution dSTORM Microscopy//Pathol Oncol Res.- 2021;27:1609971.

195 Azzara A, Pirillo C, Giovannini C, Federico G, Scarpato R. Different repair kinetic of DSBs induced by mitomycin C in peripheral lymphocytes of obese and normal weight adolescents//Mutation Research.-2016.-789.-P.9-14.

196 Fausto Petrelli, Alessio Cortellini, Alice Indini et al. [Association of Obesity With Survival Outcomes in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis](#) //JAMA Network Open.-2021.- 4(3):213520.

197 Bisma Boubertakh, Cristoforo Silvestri, Vincenzo Di Marzo.[Obesity: The Fat Tissue Disease Version of Cancer](#) //Cells.- 2022. - 11(12): 1872.

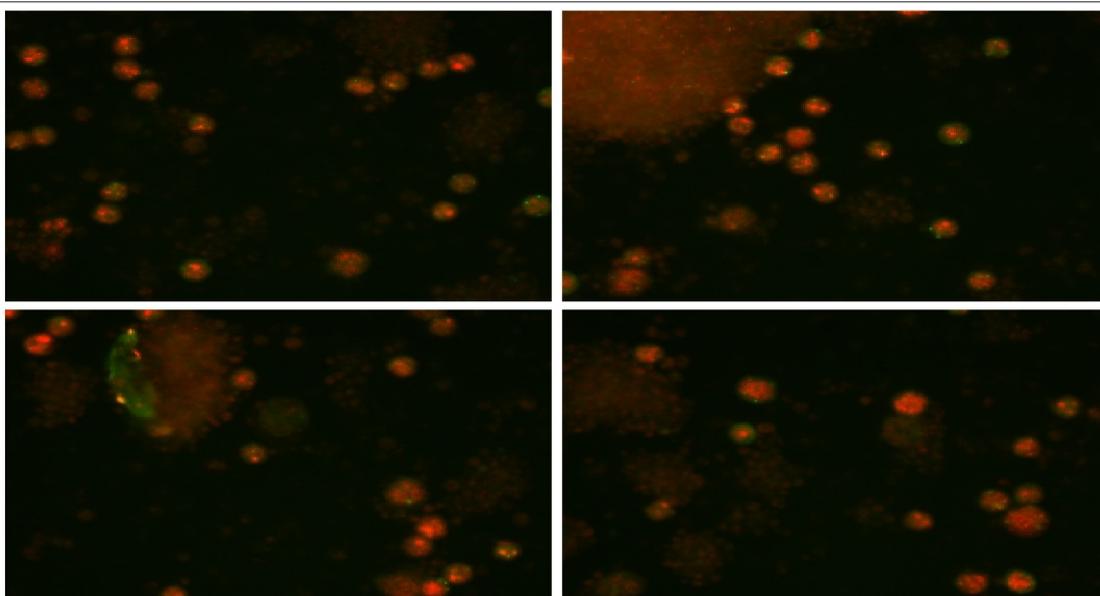
**Приложение А**  
Образец показателей повреждения ДНК по каналам - разрывы FITC) и репарация (APC)

**Aklides**  
**Single report**

Raigul\_209\_6p



Sample-ID: 209_2	Born:	Date: 2020-12-22
Dilution:		Sample:
Test: LYMPHOBEAD_7_Slide		Slide: Slide 2 - Well 6
Institute: Medipan GmbH		Lot: 22/12/2020



<b>Result:</b>	+ (FITC)   + (APC)	Foci overall [n]: 80   308
	Nuclei [n]: 103   103	Foci dia [µm]: 0.451   0.531
	Nuclei dia [µm]: 6.693   6.693	FociInt mean [AU]: 74.934   394.001
	Nuclei with foci [n]: 46   97	Foci mean [n]: 0.777   2.990
	pos. cells [%]: 44.660   94.175	

**Comment:**

Login: SERVICE

2020-12-22 16:25:53

Version: ver: 1.0.1

## Приложение В

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ Определение лептинорезистентности для определения прогноза развития ожирения

СОГЛАСОВАНО  
Руководитель Актюбинского  
Областного управления  
Здравоохранения  
Р.К. Исаяв  
4 декабря 2020 г.

СОГЛАСОВАНО  
Проректор по стратегическому развитию,  
науке и международному сотрудничеству,  
член Правления БКМУ имени Мажита Оспанова  
С. Сапарбаев  
12/2020

АКТ  
внедрения научно-исследовательской работы № 108

ГКП « Центр семейной медицины » на ПХВ

**Наименование предложения.** Определение лептинорезистентности для определения прогноза развития ожирения.

**Работа включена из внедрения научно-исследовательского проекта с грантовым финансированием** «Молекулярно-генетические аспекты ожирения в казахской популяции»  
(республиканского, областного плана внедрения; планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов, внедрена в инициативном порядке;  
заимствована из методических рекомендаций,  
журнальных статей, диссертацией, монографий – указать)

**Форма внедрения:** семинар «Роль лептина в развитии ожирения»  
(лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее – указать)

**Ответственный за внедрение и исполнитель:** Космуратова Р.Н., Кудабаяева Х.И.

**Эффективность внедрения:** лечебно-диагностическая

**Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение**

**Срок внедрения:** март - ноябрь 2020 года

**Председатель комиссии:**  
Главный врач ГКП «ЦСМ» на ПХВ Даньяров С.Б.

**Члены (ответственные за внедрение):**  
Зам. главного врача лечебной работе ГКП «ЦСМ» на ПХВ Рсадиева Л.Т.  
Заведующая эндокринологическим отделением ГКП «ЦСМ» на ПХВ Боранбаева Ш.Б.

**Исполнители:** Космуратова Р.Н.  
Кудабаяева Х.И.  
Базаргалиев Е.Ш.

Н ПРО БКМУ 605-03-2020. Ғылыми-зерттеу жұмысын оқығу акті. Ақпаның басылым.  
Ф ПРО ЗКМУ 605-03-2020. Ақт ынедрення ынуыно-исследователыской работы. Изданые шестое.

**Приложение С**  
**АКТ ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ**  
Определение индекса инсулинорезистентности (НОМА - индекс) для ранней диагностики нарушений углеводного обмена при ожирении

СОГЛАСОВАНО  
Руководитель Актюбинского  
Областного управления  
Здравоохранения  
  
Р.К. Исаев  
7 сентября 2020 г.

СОГЛАСОВАНО  
Проректор по стратегическому развитию,  
науке и международному сотрудничеству,  
член Правления ЗКМУ имени Марата Оспанова  
С.С. Сапарбаев  
  
20.20.

**АКТ**  
внедрения научно-исследовательской работы №109

**ГКП «Городская поликлиника №6» на ПХВ**

**Наименование предложения.** Определение индекса инсулинорезистентности (НОМА - индекс) для ранней диагностики нарушений углеводного обмена при ожирении.

**Работа включена из внедрения научно-исследовательского проекта с грантовым финансированием** «Молекулярно-генетические аспекты ожирения в казахской популяции»

(республиканского, областного планов внедрения: планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов, внедрена в инициативном порядке;

занимствована из методических рекомендаций,

журнальных статей, диссертацией, монографий – указать)

**Форма внедрения:** семинар «Диагностика преддиабета у пациентов с избыточным весом и ожирением»

(лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее – указать)

**Ответственный за внедрение и исполнитель:** Космуратова Р.Н., Кудабасва Х.И.

**Эффективность внедрения:** лечебно-диагностическая

**Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение**

**Срок внедрения:** март – декабрь 2020 года

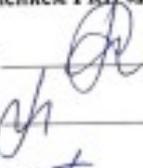
**Председатель комиссии:**

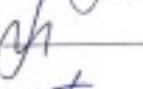
**Заведующий** главного врача ГКП «ГП №6» на ПХВ Батырханова А.Б. 

**Члены (ответственные за внедрение):**

**Заведующая** отделением ПМСП ГКП «ГП №6» на ПХВ Жусипбекова Л.А. 

**Заведующая** профилактическое отделение ГКП «ГП №6» на ПХВ Байдуллаев А.А. 

**Исполнители:** Космуратова Р.Н. 

Кудабасва Х.И. 

Базаргалиев Е.Ш. 

И ПРО БЗМУ 605-03-2020. Ғылыми-зерттеу жұмысын ендіру акті. Алтыншы баспалық.  
Ф ПРО ЗКМУ 605-03-2020. Акт внедрения научно-исследовательской работы. Издание шестое.

## Приложение Г АКТ ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

СОГЛАСОВАНО

Руководитель Актобинского  
Областного управления  
Здравоохранения

\_\_\_\_\_ Р.К. Исаев

7 декабря 2020 г.

СОГЛАСОВАНО

Проректор по стратегическому развитию,  
науке и международному сотрудничеству,  
член Правления ЗКМУ имени Марата Оспанова  
С.С. Сапарбаев

7 декабря 2020 г.

АКТ

внедрения научно-исследовательской работы №110

ГКП «Городская поликлиника №6» на ПХВ

**Наименование предложения.** Определение индекса инсулинорезистентности (НОМА - индекс) для ранней диагностики нарушений углеводного обмена при ожирении.

**Работа включена из внедрения научно-исследовательского проекта с грантовым финансированием** «Молекулярно-генетические аспекты ожирения в казахской популяции»

(республиканского, областного планов внедрения: планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов, внедрена в инициативном порядке;

\_\_\_\_\_ заимствована из методических рекомендаций,

\_\_\_\_\_ журнальных статей, диссертацией, монографий – указать)

**Форма внедрения:** семинар «Роль лептина в развитии ожирения»

(лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее – указать)

**Ответственный за внедрение и исполнитель:** Космуратова Р.Н., Кудабасева Х.И.

**Эффективность внедрения:** лечебно-диагностическая

**Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение**

**Срок внедрения:** март – декабрь 2020 года

**Председатель комиссии:**

Заместитель главного врача ГКП «ГП №6» на ПХВ Батырханова А.Б. \_\_\_\_\_

**Члены (ответственные за внедрение):**

Заведующая отделением ПМСП ГКП «ГП №6» на ПХВ Жусипбекова Л.А. \_\_\_\_\_

Заведующая профилактическим отделением ГКП «ГП №6» на ПХВ Байдуллаев А.А. \_\_\_\_\_

**Исполнители:** Космуратова Р.Н. \_\_\_\_\_

Кудабасева Х.И. \_\_\_\_\_

Базаргалиев Е.Ш. \_\_\_\_\_

Н ПРО БКМУ 605-03-2020. Ғылыми-зерттеу жұмысын ендіру акті. Алтыншы басылым.  
Ф ПРО ЗКМУ 605-03-2020. Акт внедрения научно-исследовательской работы. Издание шестое.

## Приложение Д АКТ ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

СОГЛАСОВАНО

Руководитель Актобинского  
Областного управления  
Здравоохранения

  
\_\_\_\_\_ Р.К. Исаев  
4 декабря 2020 г.

СОГЛАСОВАНО

Проректор по организационному развитию,  
науке и международному сотрудничеству,  
член Правления ЗКМУ имени Марата Оспанова

  
\_\_\_\_\_ С.С. Сапарбаев

АКТ

внедрения научно-исследовательской работы № 199

ГКП «Aktobe Medical Center» на ПХВ

**Наименование предложения.** Определение лептинорезистентности для определения прогноза развития ожирения.

**Работа включена из внедрения научно-исследовательского проекта с грантовым финансированием** «Молекулярно-генетические аспекты ожирения в казахской популяции»

(республиканского, областного планов внедрения: планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов, внедрена в инициативном порядке;

\_\_\_\_\_ займствована из методических рекомендаций,

\_\_\_\_\_ журнальных статей, диссертацией, монографий – указать)

**Форма внедрения:** семинар «Роль лептина в развитии ожирения»

(лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее – указать)

**Ответственный за внедрение и исполнитель:** Космуратова Р.Н., Кудабаяева Х.И.

**Эффективность внедрения:** лечебно-диагностическая

**Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение**

**Срок внедрения:** март - ноябрь 2020 года

**Председатель комиссии:**

Главный врач ГКП «АМЦ» на ПХВ Султангереев Е.Б.

**Члены (ответственные за внедрение):**

Медицинский директор ГКП «АМЦ» на ПХВ Есенжулова А.Б.

Заведующая эндокринологическим отделением ГКП «АМЦ» на ПХВ Макенова К.Ж.

**Исполнители:** Космуратова Р.Н.

Кудабаяева Х.И.

Базаргалиев Е.Ш.

Н ПРО БКМУ 605-03-2020. Ғылыми-зерттеу жұмысын ендіру акті. Алтыншы басылым.  
Ф ПРО ЗКМУ 605-03-2020. Акт внедрения научно-исследовательской работы. Издание шестое.

Приложение Е

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

СОГЛАСОВАНО

Руководитель Актюбинского  
Областного управления  
Здравоохранения

Р.К. Исасев

7 2020 г.

СОГЛАСОВАНО

Проректор по стратегическому развитию,  
науке и международному сотрудничеству,  
член Правления БКМУ имени Марата Оспанова

С. Сапарбаев

20 2020 г.

АКТ

внедрения научно-исследовательской работы

ГКП «Центр семейной медицины» на ПХВ

**Наименование предложения.** Определение индекса инсулинорезистентности (НОМА - индекс) для ранней диагностики нарушений углеводного обмена при ожирении.

**Работа включена из** внедрения научно-исследовательского проекта с грантовым финансированием «Молекулярно-генетические аспекты ожирения в казахской популяции»

(республиканского, областного планов внедрения; планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов, внедрена в инициативном порядке;

заимствована из методических рекомендаций,

журнальных статей, диссертацией, монографий – указать)

**Форма внедрения:** семинар «Диагностика преддиабета у пациентов с избыточным весом и ожирением»

(лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее – указать)

**Ответственный за внедрение и исполнитель:** Космуратова Р.Н., Кудабеева Х.И.

**Эффективность внедрения:** лечебно-диагностическая

**Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение**

**Срок внедрения:** март - ноябрь 2020 года

**Председатель комиссии:**

**Главный врач ГКП «АМЦ» на ПХВ** Даньяров С.Б.

**Члены (ответственные за внедрение):**

**Зам. главного врача лечебной работе ГКП «ЦСМ» на ПХВ** Рсалиева Л.Т.

**Заведующая отделением ГКП «ЦСМ» на ПХВ** Боранбаева Ш.Б.

**Исполнители:** Космуратова Р.Н.

Кудабеева Х.И.

Базаргалиев Е.Ш.

Н ПРО БКМУ 605-03-2020. Ғылыми-зерттеу жұмысын ендіру акті. Алтыншы басылым.  
Ф ПРО ЗКМУ 605-03-2020. Акт внедрения научно-исследовательской работы. Издание шестое.

Приложение Ж

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

СОГЛАСОВАНО

Руководитель Актюбинского  
Областного управления  
Здравоохранения

Р.К. Исаев

9 декабря 2020 г.



СОГЛАСОВАНО  
Проректор по стратегическому развитию,  
науке и международному сотрудничеству,  
член Правления ЗКМУ имени Барата Оспанова

О.С. Сапарбаев

9 декабря 2020 г.

АКТ

внедрения научно-исследовательской работы № 113

ГКП «Aktobe Medical Center» на ПХВ

**Наименование предложения.** Определение индекса инсулинорезистентности (НОМА - индекс) для ранней диагностики нарушений углеводного обмена при ожирении.

**Работа включена из внедрения научно-исследовательского проекта с грантовым финансированием** «Молекулярно-генетические аспекты ожирения в казахской популяции»

(республиканского, областного планов внедрения: планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов, внедрена в инициативном порядке;

заимствована из методических рекомендаций,

журнальных статей, диссертацией, монографий – указать)

**Форма внедрения:** семинар «Диагностика преддиабета у пациентов с избыточным весом и ожирением»

(лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее – указать)

**Ответственный за внедрение и исполнитель:** Космуратова Р.Н., Кудобаева Х.И.

**Эффективность внедрения:** лечебно-диагностическая

**Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение**

**Срок внедрения:** март - ноябрь 2020 года

**Председатель комиссии:**

Главный врач ГКП «АМЦ» на ПХВ Султангереев Е.Б.

**Члены (ответственные за внедрение):**

Медицинский директор ГКП «АМЦ» на ПХВ Есенжулова А.Б.

Заведующая эндокринологическим отделением ГКП «АМЦ» на ПХВ Макенова К.Ж.

**Исполнители:** Космуратова Р.Н.

Кудобаева Х.И.

Базаргалиев Е.Ш.

Н ПРО БКМУ 605-03-2020. Гылыми-зерттеу жұмысын ендіру акті. Алтыншы басылым.  
Ф ПРО ЗКМУ 605-03-2020. Акт внедрения научно-исследовательской работы. Издание шестое.

Приложение И

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

СОГЛАСОВАНО  
Руководитель Актюбинского  
Областного управления  
здравоохранения  
Р.З.Исаев  
2022 г.



СОГЛАСОВАНО  
Проректор по стратегическому развитию,  
науче и международному сотрудничеству,  
член Правления ЗКМУ члены Марата Оспанова  
С.С.Сапарбаев  
25 2022 г.



АКТ № 226

внедрения научно-исследовательской работы  
ГКП «AktobeMedicalCenter» на ПХВ

(наименование учреждения, где внедряется работа)

**Наименование предложения:** Применение метформина в дозе 850 мг/сутки в течение 3-х месяцев при лечении ожирения (ИМТ < 30 кг/м<sup>2</sup>).

**Работа включена из:** внедрения научно-исследовательского проекта с грантовым финансированием «Молекулярно-генетические аспекты ожирения в казахской популяции».

**Форма внедрения:** семинар «Применение метформина в дозе 850 мг/сутки в течение 3-х месяцев при лечении ожирения (ИМТ < 30 кг/м<sup>2</sup>».

**Ответственные за внедрение и исполнители:** к.м.н., ассоциированный профессор Х.И.Кудабаева, магистр медицинских наук, докторант Р.Н.Космуратова

**Эффективность внедрения:** Приводит к уменьшению повреждений ДНК и снижает риски канцерогенеза у пациентов с ожирением

**Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение:** рекомендуется внедрить указанную тактику в медицинские учреждения города и области.

**Срок внедрения:** 2021- 2022

**Председатель комиссии:**

Главный врач ГКП «АМЦ» на ПХВ Султангереев Е.Б.

**Члены (ответственные за внедрение):**

Медицинский директор ГКП «АМЦ» на ПХВ Есенжулова А.Б.

Заведующая эндокринологическим отделением К.Ж.Макенова

Руководитель кафедры внутренних болезней №1 Е.Ш.Базаргалиев

**Исполнители:** к.м.н., ассоциированный профессор Х.И.Кудабаева

магистр медицинских наук, докторант Р.Н.Космуратова



[Signature]  
[Signature]  
[Signature]  
[Signature]

И ПРО БКМУ 605-03-2020. Гылыми-зерттеу жұмысын ендіру акті. Алтыншы басылым.  
Ф ПРО ЗКМУ 605-03-2020. Акт внедрения научно-исследовательской работы. Издание шестое.

Приложение К  
АКТ ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

СОГЛАСОВАНО  
Руководитель Актобинского  
Областного управления  
Здравоохранения  
Р.К.Исаев  
2022 г.

СОГЛАСОВАНО  
Проректор по стратегическому развитию,  
науке и международному сотрудничеству,  
член Правления ЗКМУ имени Марата Оспанова  
С.С.Сапарбаев  
2022 г.

АКТ № 227  
внедрения научно-исследовательской работы  
ГКП «AktobeMedicalCenter» на ПХВ  
( наименование учреждения, где внедряется работа)

**Наименование предложения:** Определение индекса талия/рост и липопротеидов низкой плотности для определения риска поврежденных ДНК при ожирении.

**Работа включена из:** внедрения научно-исследовательского проекта с грантовым финансированием «Молекулярно-генетические аспекты ожирения в казахской популяции».

**Форма внедрения:** Применение в практике определения индекса талия/рост и липопротеидов низкой плотности для определения риска поврежденных ДНК при ожирении.

**Ответственные за внедрение и исполнители:** к.м.н., ассоциированный профессор Х.И.Кудабаева, магистр медицинских наук, докторант Р.Н.Космуратова

**Эффективность внедрения:** На основании проведенного многомерного анализа доказано, что комбинация факторов: «индекс талия/рост  $\geq 0,6$ », «ЛПНП, ммоль/л  $\geq 2,8$ » увеличивает риск поврежденных ДНК на 60% у пациентов с ожирением.

**Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение:** рекомендуется внедрить указанную тактику в медицинские учреждения города и области.

**Срок внедрения:** 2021- 2022

**Председатель комиссии:**

Глава города Актобы, ГКП «АМЦ» на ПХВ Султангереев Е.Б.

**Члены (ответственные за внедрение):**

Медицинский директор ГКП «АМЦ» на ПХВ Есенжулова А.Б.

Заведующая эндокринологическим отделением К.Ж.Макенова

Руководитель кафедры внутренних болезней №1 Е.Ш.Базаргалиев

**Исполнители:** к.м.н., ассоциированный профессор Х.И.Кудабаева

магистр медицинских наук, докторант Р.Н.Космуратова

Н ПРО БКМУ 605-03-2020. Ғылыми-зерттеу жұмысын ендіру акті. Алтыншы басылым.  
Ф ПРО ЗКМУ 605-03-2020. Акт внедрения научно-исследовательской работы. Издание шестое.

Приложение Л

**Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав  
на объекты, охраняемые авторским правом**

**ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ**  **РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН**

**СВИДЕТЕЛЬСТВО**  
**О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР**  
**ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ**  
№ 23932 от «25» февраля 2022 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):  
**КОСМУРАТОВА РАЙКУЛЬ НАСРЕДДИНОВНА, Кулабаева Хатима Ильясовна, Базаргалдиев Ерлан Шаймерденович**

Вид объекта авторского права: **произведение науки**

Название объекта: **СВЯЗЬ ЛЕПТИНА С АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ДИСЛИПИДЕМИИ И УГЛЕВОДНЫМ ОБМЕНОМ У ВЗРОСЛЫХ В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

Дата создания объекта: **20.12.2021**



Квест: <https://www.kazpatent.kz> сайт/информационный ресурс/интеллектуальной собственности РК  
"Авторские курсы": Бизнес-информационные ресурсы: <https://copyright.kazpatent.kz>  
Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](https://www.kazpatent.kz) в разделе «Авторское право»: <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП А.Естаев



**Приложение М**

**Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав  
на объекты, охраняемые авторским правом**

**ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ**  **РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН**

**СВИДЕТЕЛЬСТВО**  
**О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР**  
**ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ**  
№ 26166 от «17» мая 2022 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):  
**КУДАБАЕВА ХАТИМЯ ИЛЪЯСОВНА, Косыратова Райкуль Насреддиновна, Базаргалиев Ерлан Шаймерденович, Шагаева Бибигуль Адаевна**

Вид объекта авторского права: **произведение науки**

Название объекта: **ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА ДИАМЕТР И КОЛИЧЕСТВО РАЗРЫВОВ ДНК ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ ПРИ ОЖИРЕНИИ**

Дата создания объекта: **30.03.2022**



Копия true (орынықтық) <http://www.kazpatent.kz/> бөлімшесін  
"Ақпараттық құрылым" бөлімінде тексеруге болсады <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)  
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП Е. Оспанов



Приложение Н

УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по учебно-воспитательной работе

ЗКМУ им.Марата Оспанова

Э.К.Исмагулова

29 04 2022г



**АКТ**  
**внедрения по учебно-методической работе**  
№ 5 29 04 2022 г.

**Основание:** выписка из протокола кафедрального совещания № 8 от «25» 03 2022 г.

**Место проведения:** НАО «Западно –Казахстанский медицинский университет им.Марата Оспанова», кафедра внутренних болезней №1.

**Наименование предложения:** «Маркеры ожирения в клинических исследованиях и практической медицине» по результатам диссертационного исследования докторанта Р.Н.Космуратовой на тему: «Анализ повреждений ДНК при ожирении и влияние метформина на двухцепочечные разрывы ДНК лимфоцитов крови».

**Работа выполнена:** на кафедре внутренних болезней №1.

**Специальность:** резидентура по специальности «Эндокринология взрослая, детская».

**Дисциплина (Модуль):** Эндокринология амбулаторно-поликлиническая (взрослая)

**Содержание внедрения:** внедрение темы «Маркеры ожирения в клинических исследованиях и практической медицине» как дополнение к теме курса «Нарушения пищевого поведения. Нервная анорексия. Ожирение. Определение. Этиология и патогенез. Классификация. Клинические симптомы. Лабораторная и инструментальная диагностика. МРТ головного мозга. Лечение. Профилактика. Диспансеризация» для резидентов 1-2 года обучения по специальности «Эндокринология взрослая, детская» на основе результатов научно-исследовательского проекта с грантовым финансированием «Молекулярно-генетические аспекты ожирения в казахской популяции».

**Исполнители:** Х.И.Кудабаева, Р.Н.Космуратова, С.К.Саханова

**Сроки внедрения:** 2021 сентябрь - 2022 июнь

**Эффективность внедрения:** Знание биологических маркеров, ассоциированных с ожирением является важным звеном для определения взаимосвязи ожирения и риска хронических заболеваний, способствует углублению знаний резидентов о современных методах диагностики (ИФР-1, резистин, лептин, адипонектин) ожирения различного генеза, в практической медицине позволит более усовершенствовать тактику диагностики ожирения и своевременно определить риск осложнений.

Предложения, замечания, осуществляющего внедрение: данное предложение имеет практическую ценность, методически эффективно и может быть рекомендовано к внедрению на уровне кафедры.

**Руководитель кафедры:** И к.м.н., асс. профессор Е.Ш.Базаргалиев

**Исполнители:** к.м.н., асс. профессор Х.И.Кудабаева  
д.м.н., асс. профессор С.К.Саханова  
докторант Р.Н.Космуратова

**Согласовано:**  
**Руководитель ДАР:** И PhD Н.У.Алекенова

Н ПРО БҚМУ 705-21-19. Оқу-әдістемелік жұмыс бойынша еңгізу актісі. Алтыншы басылым.  
Ф ПРО ЗКМУ 705-21-19. Акт внедрения по учебно-методической работе. Издание шестое.

Приложение П

УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по учебно-воспитательной работе  
ЗКМУ им. Марата Оспанова  
Э.К. Исмагулова  
29 04 2022г

АКТ  
внедрения по учебно-методической работе  
№ 6 29 04 2022 г.

**Основание:** выписка из протокола кафедрального совещания № 8 от «25» 03 2022 г.  
**Место проведения:** НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», кафедра внутренних болезней №1.

**Наименование предложения:** «Повреждения ДНК и их связь с избыточной массой тела и ожирением» по результатам диссертационного исследования докторанта Р.Н.Космуратовой на тему: «Анализ повреждений ДНК при ожирении и влияние метформина на двухцепочечные разрывы ДНК лимфоцитов крови».

**Работа выполнена:** на кафедре внутренних болезней №1.

**Специальность:** резидентура по специальности «Эндокринология взрослая, детская».

**Дисциплина (Модуль):** Эндокринология амбулаторно-поликлиническая (взрослая)

**Содержание внедрения:** внедрение темы «Повреждения ДНК и их связь с избыточной массой тела и ожирением» как дополнение к теме syllabus «Нарушения пищевого поведения. Нервная анорексия. Ожирение. Определение. Этиология и патогенез. Классификация. Клинические симптомы. Лабораторная и инструментальная диагностика. МРТ головного мозга. Лечение. Профилактика. Диспансеризация» для резидентов 1-2 года обучения по специальности «Эндокринология взрослая, детская» на основе результатов научно-исследовательского проекта с грантовым финансированием «Молекулярно-генетические аспекты ожирения в казахской популяции».

**Исполнители:** Х.И.Кудабаева, Р.Н.Космуратова, С.К.Саханова

**Сроки внедрения:** 2021 сентябрь - 2022 июнь

**Эффективность внедрения:** В результате проведенного исследования выявлены научные данные о влиянии индекса массы тела на повреждения ДНК лимфоцитов у пациентов с ожирением. Мониторинг повреждения ДНК может стать важной частью клинических исследований по ожирению. Усовершенствование методов диагностики ожирения с ранним выявлением предраковых изменений диктует к персонализированному подходу, применение которого неэффективно без данных геномных исследований.

Предложения, замечания, осуществляющие внедрение: данное предложение имеет практическую ценность, методически эффективно и может быть рекомендовано к внедрению на уровне кафедры.

**Руководитель кафедры:**  к.м.н., асс. профессор Е.Ш.Базаргалиев

**Исполнители:** к.м.н., асс. профессор  Х.И.Кудабаева  
д.м.н., асс. профессор  С.К.Саханова  
докторант  Р.Н.Космуратова

**Согласовано:**  
**Руководитель ДАР:**  PhD Н.У.Алекенова