

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**

**НАО «Западно - Казахстанский медицинский университет  
имени Марата Оспанова»**

**Е.Ш. БАЗАРГАЛИЕВ**

**«МОЛЕКУЛЯРНО – ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЖИРЕНИЯ У  
ЭТНИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ КАЗАХОВ»  
(монография)**

**Актобе, 2022 г**

**УДК 613.25:314.1(574) (035.3)**

**ББК 54.15я73**

**Б 17**

**Рецензенты:**

1. Абылайулы Ж. – НАО «КазНМУ имени Асфендиярова» д.м.н., профессор кафедры эндокринологии
2. Жумадилова З.К. – «Медицинский университет Семей» д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии
3. Тулегенова Л.М. - д.м.н., профессор кафедры ВОП №2 ЗКМУ имени Марата Оспанова

**Автор:**

Базаргалиев Е.Ш. – к.м.н., ассоциированный профессор, руководитель кафедры внутренних болезней №1, ЗКМУ имени Марата Оспанова

**Молекулярно-генетические аспекты ожирения у этнической популяции казахов:** монография/ Базаргалиев Е.Ш.// Актобе: НАО «Западно - Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», 2022. – 147с.

**ISBN 978-601-80722-1-5**

Монография описывает результаты полученного в рамках научно-исследовательской работы «Молекулярно-генетические аспекты ожирения у этнической популяции казахов». Ожирение считается одной из самых серьезных проблем общественного здравоохранения из-за его распространенности и последствий для здоровья. По мнению ряда ученых, ожирение увеличивает риск смерти от сердечных заболеваний в 4 раза и онкопатологии в 2 раза. В данной монографии приведены современные данные об эпидемиологии, патофизиологии ожирения. Особый акцент сделан на анализ взаимосвязи между индексом массы тела и повреждением дезоксирибонуклеиновой кислоты. Фосфорилирование остатка Ser-139 гистонового варианта H2AX, является ранним клеточным ответом на индукцию двухцепочечных разрывов ДНК. Обнаружение этого события является высокоспецифичным и чувствительным молекулярным маркером для мониторинга инициации и разрешения повреждения ДНК.

Монография предназначена для магистрантов, PhD докторантов, врачей-терапевтов, эндокринологов, гастроэнтерологов, диетологов, онкологов генетиков, семейных врачей, резидентов, интернов и студентов старших курсов.

Утверждено и разрешено к изданию типографическим способом решением Ученого совета ЗКМУ имени Марата Оспанова (протокол заседания №11 (796) от 30 июня 2022г.)

**Базаргалиев Е.Ш., 2022**

## СОДЕРЖАНИЕ

Обозначения и сокращения.....	4
1. Введение .....	5
2. Эпидемиология и диагностические маркеры ожирения.....	8
3. Современный взгляд на геномную нестабильность ДНК .....	14
3.1. Результаты исследований стабильности ДНК на животных .....	14
3.2. Исследования стабильности ДНК на человеке при избыточной массе тела и ожирении .....	17
3.3. Эпидемиология генов ассоциированных с ожирением в азиатской популяции .....	19
4. Генетические маркеры предрасположенности к ожирению .....	24
4.1. Эпидемиология генов, ассоциированных с ожирением в азиатской популяции .....	24
4.2. Генетическая эпидемиология NEGR1, SEC16B, NRXN3 в азиатской популяции .....	31
5. Клинико-лабораторная характеристика избыточной МТ и ожирения у взрослого населения Западного региона Казахстана (собственные данные) .....	38
5.1. Распространенность избыточной массы тела и ожирения у взрослых в Западном Казахстане .....	38
5.2. Концентрация лептина в сыворотке крови в зависимости от ИМТ .....	44
6. Влияние индекса массы тела на повреждения ДНК лимфоцитов у пациентов с ожирением (собственные данные) .....	48
6.1. Анализ повреждения ДНК лимфоцитов по каналу - разрывы (FITC).....	52
6.2. Анализ повреждения ДНК лимфоцитов по каналу репарация (APC).....	59
6.3. Влияние возраста и пола на повреждения ДНК лимфоцитов.....	66
7. Формирование рискованных классов развития повреждений ДНК при ожирении и избыточной массе тела (собственные данные) .....	73
8. Расчет и анализ популяционной частоты аллелей и генотипов, ассоциированных с избыточной массой тела (собственные данные) .....	98
8.1. Частота встречаемости генов SEC16B rs543874, и NRXN3 rs1014699, NEGR1 rs3101336 ассоциированных с развитием ожирения среди взрослых в казахской популяции (собственные данные).....	108
9. Заключение.....	119
10. Список использованных источников .....	128

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

СД 1 типа – сахарный диабет 1 типа  
СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа  
HbA1c – гликированный гемоглобин  
FTO – Fat mass and obesity-associated protein  
NRXN3 – Neurexin-3-alpha  
SEC16B – Protein transport protein Sec16B  
NEGR1 – Neuronal growth regulator  
MC4R – Melanocortin 4 receptor  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
КГ – контрольная группа  
ОГ – основная группа  
ЩЖ – щитовидная железа  
ФНО – фактор некроза опухоли  
ИЛ – интерлейкины  
ИР – инсулинорезистентность  
ГИ – гиперинсулинемия  
ТТГ – тиреотропный гормон гипофиза  
ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста  
ИМТ – индекс массы тела  
АТ – ТПО – антитела к тиропероксидазе  
свТ4 – свободный тироксин  
свТ3 – свободный трийодтиронин  
ОТ – объем талии  
ОБ – объем бедер  
HbA1c – гликированный гемоглобин  
 $\gamma$ -H2AX – очаг фосфорилированного гистонового белка H2AX  
Nuclei with foci ядра с очагами разрывов  
Foci overall фокусы в целом  
Foci dia диаметр разрывов  
FociInt mean среднее значение интенсивности свечения  
Foci mean среднее кол-во разрывов на 1 клетку pos.  
Cells позитивные клетки

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема ожирения в современном мире становится все более актуальной и начинает представлять социальную угрозу для жизни людей. Эта проблема актуальна независимо от социальной и профессиональной принадлежности, зоны проживания, возраста и пола. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала ожирение эпидемией XXI века. По прогнозам эпидемиологов предполагается, что к 2025г. от ожирения будут страдать 40% мужчин и 50% женщин [1]. Глобальная эпидемия ожирения нарастает почти во всех странах мира, и в будущем ожидается дальнейший рост. В Казахстане более половины населения имеют избыточный вес тела, а 23,5% казахстанцев и вовсе страдают от ожирения.

Ожирение увеличивает риск многих хронических заболеваний и ассоциируется с более низкими показателями продолжительности жизни. Абсолютно точно доказана связь между ожирением и такими угрожающими жизни заболеваниями, как сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, атеросклероз, некоторые виды злокачественных опухолей, нарушения репродуктивной функции, заболевания ЖКТ и опорно-двигательного аппарата [2,3,4,5,6]. Вместе с тем, сложность прогноза и расчета риска развития ожирения как мультифакторного заболевания, связана с различной степенью реализации наследственной предрасположенности и факторами внешней среды. В частности, остаются недостаточно изученными методологические подходы к использованию результатов молекулярно-генетических технологий у больных с ожирением. Несмотря на значительные успехи в выявлении факторов, регулирующих энергетический обмен у больных с ожирением, ряд вопросов, касающихся диагностического значения и биомаркеров у больных с ожирением, остается недостаточно изученным. В связи с этим, особую актуальность приобретает усовершенствование методов диагностики к персонализированному подходу.

В клинической практике для диагностики ожирения используют количественный параметр – индекс массы тела (ИМТ). Исследования показали, что дополнительно к ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), индекс талия/бедро (см) и индекс талия/рост (см) как мера распределения жира может улучшить прогнозирование заболевания. Все более сложные лучевые методы количественной оценки жировой ткани не всегда доступны в обычной

клинической практике. Измерение биомаркеров, отражающих основные биологические механизмы повышенного риска заболевания является альтернативным подходом для характеристики соответствующего фенотипа ожирения. На современном этапе исследование гормонов и цитокинов, непосредственно секретируемых жировой тканью получило дальнейшее развитие благодаря применению методов, отражающих значимую информацию, связанных с ожирением, и может быть использовано для лучшей характеристики ожирения.

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. Что касается сердечно-сосудистых заболеваний, ожирение у больных ишемической болезнью сердца способствует повышению показателей смертности.

В настоящее время существует много важных пробелов в знаниях биологической связи между ожирением и новообразованиями. Неизвестно, какие именно значения ИМТ приводят к увеличению нестабильности генома. Исходя из выше изложенного, особый интерес представляет анализ взаимосвязи между индексом массы тела и повреждением ДНК. Данный шаг является новым уровнем научно – практической значимости в изучении природы ожирения, необходимы дальнейшие исследования для выяснения последствий повреждения ДНК, вызванного избыточным весом и ожирением, в отношении злокачественной трансформации клеток. Фосфорилирование остатка Ser-139 гистонового варианта H2AX, образующего  $\gamma$ H2AX, является ранним клеточным ответом на индукцию двухцепочечных разрывов ДНК [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. Обнаружение этого события стало высокоспецифичным и чувствительным молекулярным маркером для мониторинга инициации и разрешения повреждения ДНК. Кроме того, анализ очагов  $\gamma$ H2AX имеет множество других применений, включая, но, не ограничиваясь ими, исследования рака и старения. Количественное определение очагов  $\gamma$ H2AX также применяют в качестве полезного инструмента для оценки эффективности различных лекарственных средств [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20].

Таким образом, для понимания роли влияния индекса массы тела на повреждения ДНК лимфоцитов будет интересным изучить двухцепочечные разрывы ДНК, а также провести анализ разрывов при применении метформина у пациентов с ожирением среди казахской популяции.

## 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. 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 [1-21]. 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% [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% [26, 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) –  $ИМТ = \frac{\text{Вес (кг)}}{\text{Рост (м)}^2}$ . 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 метаанализе 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 натошак, 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].

### 3. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ГЕНОМНУЮ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ ДНК

#### 3.1. Результаты исследований стабильности ДНК на животных

В последние десятилетия было разработано множество методов, позволяющих исследовать стабильность ДНК на моделях человека и животных (Таблица 1). Эти подходы часто использовались для изучения профессиональных факторов, образа жизни и диетических факторов. Кроме того, анализы *in vitro* и тесты на мутагенность грызунов проводятся во всем мире для регулярного мониторинга химических веществ. Эти модели могут также использоваться для идентификации лекарств и пищевых компонентов, которые защищают человека от повреждения ДНК и его последствий [114, 115, 116, 117].

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 (8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин) [118, 119, 120, 121].

Различные модели использовались в экспериментах с лабораторными грызунами [122, 123, 124, 125]. В большинстве испытаний животных в течение нескольких недель кормили рационом с высоким содержанием жиров, что приводило к увеличению жира в организме, а также к избыточной массе тела. Эти исследования проводились на мышах разного вида. В некоторых исследованиях использовали крысы Цукера, ожирение у этих животных является аутосомно-рецессивным признаком и напоминает раннее начало ожирения человека, т.е. животные имеют гиперлипидемию, гиперинсулинемию и периферическую резистентность к инсулину. В основном эти исследования проводились на мышах C57BL / 6 j; у этих животных развиваются симптомы, характерные для тучных людей, а именно гиперинсулинемия, гипергликемия и гипертония. В одном исследовании были использованы крысы WNIN/Ob (Wistar National Institute of Nutrition/Obesity – штаммы крыс с ожирением), которые являются гипергликемическими и инсулинорезистентными и отражают метаболический синдром у людей.

Таблица 1 – Обзор методов генотоксичности, которые используются в исследованиях, касающихся влияния избыточного веса или ожирения на стабильность ДНК.

Параметры	Методы	Материал для исследования
Формирование кометы	Обнаружение миграции ДНК в электрическом поле: -отражают образование одно- и двухцепочечных разрывов (SSB и DSB) и апуриновых сайтов; -обнаружение окисленных пуринов и пиримидинов клетки подвергаются воздействию химических веществ, генерирующих активные формы кислорода, например (перекись водорода или радиация).	У человека – лимфоциты и цельная кровь; у грызунов – разные внутренние органы.
Микроядра (MN)	Микроядра образуются в результате структурных и численных хромосомных aberrаций, дополнительные маркеры в исследованиях микроядерные рецепторы и ядерные мостики, которые отражают нестабильность генома, маркеры острой токсичности, кроме того, оценивается кариолизис, кариорексис, пикнотические ядра, двуядерные клетки и конденсированный хроматин.	У человека – лимфоциты и отслоившиеся клетки изо рта; у грызунов – костный мозг и эритроциты.
8-OHdG / 8-OHdG	Определение окисленного дезоксигуанозина с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), ИФА или калориметрических анализов.	У человека – лимфоциты, плазма и моча; у грызунов – плазма и моча
γ-H2X	Обнаружение двухцепочечных разрывов путем измерения фосфорилирования специфического гистона как следствия двухцепочечной репарации ДНК.	У человека – лимфоциты; у грызунов – разные внутренние органы.

Поиск литературных данных выявил 18 исследований, которые касались влияния избыточного веса на стабильность ДНК в соматических клетках [126, 127, 128, 129, 130]. Результаты всех кометных испытаний показывают, что избыток жира в организме вызывает геномную нестабильность во многих внутренних органах. В бразильском исследовании явные доказательства увеличения повреждения ДНК были обнаружены у мышей с ожирением, которых кормили продуктами, богатыми углеводами и жирами. Употребление этой пищи вызывало повышение глюкозы и повреждение ДНК

в лимфоцитах, почках, печени и мозге [131, 132, 133]. Положительный результат был также получен в экспериментах MN с клетками костного мозга в том же исследовании. Тенорио и его коллеги проанализировали миграцию ДНК в различных тканях крыс и обнаружили большие кометы в печени и лимфоцитах, но не в почках, мозге и сердце [134]. Также у мышей, получавших рацион с высоким содержанием жиров (HFD), в ряде исследований была обнаружена индукция миграции ДНК в печени и толстой кишке. Remely et al. Обнаружили эффект в обоих органах. Сетаеш и др. дополнительно обнаружили повреждение в головном мозге, печени и толстой кишке, в то время как в клетках крови и жировой ткани не наблюдалось значительной миграции ДНК. В недавнем исследовании (Gutzkow et al.) проанализирована степень повреждения в различных типах клеток (печень, кровь и яички) у мышей, получавших рацион с высоким содержанием жиров. Авторы нашли в стандартных анализах эффект только в печени; кроме того, увеличение образования окисленных пуринов было обнаружено в гепатоцитах, а также в лейкоцитах.

Описаны результаты исследования с генетически модифицированными крысами, которые являются моделью для метаболического синдрома, где явное свидетельство увеличения повреждения наблюдалось 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.

Также в измерениях  $\gamma$ -H2AX, которые являются показательными для DSB, явные эффекты наблюдались в печени и толстой кишке животных с ожирением [135, 136, 137, 138, 139, 140]. 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. Другое исследование  $\gamma$ -H2AX было опубликовано на тучных крысах Цукера; авторы обнаружили четкую индукцию двунитевых разрывов (DSB) в легких животных, когда они проводили измерения после внутрибрюшинного введения глюкозы, что приводит к гипергликемии, но не у животных натоцак [35]. Дальнейшее исследование  $\gamma$ -H2AX касалось связи между индукцией DSB в яичниках и

изменениями белков репарации ДНК [141, 142, 143]. Также в исследовании с тучными крысами, в котором 5-гидроксиметилурацил был измерен в печени и молочных железах, защитный эффект был обнаружен после ограничения калорий [144, 145, 146].

Большинство исследований, которые доступны до сих пор, были проведены с ядерной ДНК, лишь немногие исследования касались митохондриальной ДНК [147, 148, 149, 150]. В одном из них авторы измерили повреждение печени и скелетных мышц мышей и обнаружили выраженные различия между животными с ожирением и животными с нормальным весом. В другом исследовании были обнаружены более высокие уровни 8-oxodG в печени, сердце, почках и яйцках у мышей с HFD.

Получены также результаты исследования, в котором тучных и худых крыс лечили канцерогеном молочной железы 712-диметилбенз ( $\alpha$ ) антрацен (DMBA). Авторы обнаружили у тучных животных повышенное окислительное повреждение в печени и параллельно измененное соотношение восстановленного глутатиона/ окисленного глутатион дисульфида, что указывает на окислительный стресс. Этот эффект сопровождался изменениями общего статуса метилирования ДНК [151, 152, 153, 154, 155, 156].

### **3.2 Исследования стабильности ДНК на человеке при избыточной массе тела и ожирении**

Основными методами, которые были использованы в исследованиях на людях, являются MN-анализы и кометные эксперименты. Двунитевые разрывы ДНК (DSB) представляют угрозу для стабильности генома и их репарация является существенной для выживания клетки. Неспособность обнаружить DSB и активировать соответствующие ответные реакции на повреждение ДНК может привести к генетической нестабильности, что приведет к онкогенезу и, возможно, к ускоренному старению. Примечательно, что MN отражает сохраняющуюся хромосомную aberrацию, в то время как «кометы» вызываются SSB и DSB и пуриновыми участками и могут исчезать как следствие процессов репарации. Для исследований MN доступен стандартный протокол, и MN может быть легко идентифицирован [157, 158, 159]. Как описано выше, эксперименты MN дали противоречивые

результаты, только 3 из 8 исследований обнаружили положительную корреляцию с ИМТ. В экспериментах с кометами различные параметры могут быть измерены с помощью автоматических систем подсчета, в то время как другие авторы используют «ручной подсчет» и определяют миграцию ДНК по определению произвольных единиц. Все эти параметры были признаны приемлемыми, однако различные экспертные группы подчеркивали, что интенсивность хвоста (% ДНК в хвосте) является наиболее надежной [160, 161].

В случае экспериментов, которые касаются количественной оценки окисления оснований ДНК, могут играть роль не только различия антиоксидантов в рационе, но и методологические аспекты. Было подчеркнуто, что измерения ВЭЖХ более надежны. Кроме того, 8-oxodG и oxoGuo контролировались либо в моче, плазме или в различных органах-мишенях, что может добавить к неоднородности результатов [162].

Было проведено лишь относительно небольшое количество исследований, в которых основное внимание уделялось влиянию массы тела на нестабильность генома в соматических клетках. В пяти из шести исследований кометного анализа с параллельным дизайном повышенная миграция ДНК наблюдалась в лимфоцитах у лиц с избыточным весом/ожирением. В экспериментах с исследованием микроядер в лимфоцитах положительные эффекты были обнаружены только в двух из пяти исследований. Другие маркеры геномной нестабильности, которые были дополнительно оценены в исследовании MN Donmez-Altuntas et al. Также были увеличены, хотя не было обнаружено никакой связи между индукцией микроядер и образованием уровней 8-OhdG в плазме. Еще одна конечная точка, которая была повышена в исследовании Scarpato et al. Было  $\gamma$ -H2AX [163,164,165].

Исследования проводятся также с буккальными клетками. В первом исследовании авторы обнаружили у малазийских фермеров, которые подвергались воздействию пестицидов и удобрений, более высокие показатели микроядер у людей с нормальным ИМТ по сравнению с участниками с более высокой массой тела. Второе испытание было проведено со школьниками в Мексике, и не было выявлено различий между нормальными, тучными и полными участниками. В последнем исследовании

использовалась окраска на основе Гимзы, которая может привести к ложноположительным результатам, и в обоих исследованиях было подсчитано только 1000 вместо 2000 клеток на каждого участника, что не соответствует стандартному протоколу.

Четкое снижение повреждения ДНК было отмечено в исследовании с ограничением калорий. В интервенционном исследовании, в котором проводилось сравнение между употреблением красного мяса и рационом с высоким содержанием углеводов, явного эффекта не наблюдалось. В конце этого исследования наблюдалась четкая разница в уровне Nbudс, но не было обнаружено различий между потреблением мяса и углеводов. Упоминается, что потеря веса в конце вмешательства была значительной, но степень не указана. Самое последнее исследование было проведено с пациентами бариатрической хирургии; авторы не обнаружили изменений в образовании кометы в лимфоцитах через 6 месяцев после операции, но через 1 год наблюдалось снижение повреждения ДНК.

Результаты экспериментов, в которых контролировали фосфорилирование H2X (что является показателем для двухпочечных разрывов ДНК). Семь исследований касались образования окисленного гуанозина в плазме, цельной крови или моче. В трех исследованиях была обнаружена положительная связь между окислением основания и избыточным весом, в трех исследованиях сообщалось об обратной связи. Два исследования  $\gamma$ -H2AX были проведены с лимфоцитами, и в обоих исследованиях были обнаружены значимые корреляции.

В результатах исследования, касающиеся связей между длинами теломер и повреждением оснований ДНК до и после ограничения калорийности, авторы обнаружили увеличение длины теломер и параллельное уменьшение образования участков, которые контролировались с помощью коммерческого набора для тестирования в образцах ректальной биопсии. Этот анализ использовался редко и не был стандартизирован [166].

### **3.3. Эпидемиология генов ассоциированных с ожирением в азиатской популяции**

Ожирение – рецидивирующее заболевание, при котором избыток липидов накапливается в различных жировых отложениях из-за

хронического дисбаланса между потреблением и расходом энергии, связано со многими заболеваниями, такими как сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, остеоартрит, дислипидемия, жировая болезнь печени и некоторые виды рака [167, 168]. Наряду с общепризнанной ролью факторов окружающей среды, таких как малоподвижный образ жизни в сочетании с потреблением высококалорийного питания и недостаточными затратами энергии, развитие ожирения, вероятно, также имеет генетический компонент, о чем свидетельствуют оба моногенные и распространенные полигенные формы ожирения [169].

По данным ВОЗ в 2016 году более 1,9 миллиарда взрослых старше 18 лет имели избыточный вес. Из них свыше 650 миллионов страдали ожирением [170]. В 2016 году около 13% взрослого населения планеты страдали ожирением. С 1975 по 2016 год число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое. Распространенность ожирения постоянно увеличивается, причем за счет его тяжелой степени, что позволяет рассматривать его, как мировую эпидемию, связанную с повышением заболеваемости и смертности [171, 172]. По эпидемиологическим данным, в мире избыточным весом страдают более 1,7 миллиарда людей, более 700 миллионов из них страдают ожирением. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, избыточный вес и ожирение являются основными факторами развития ишемической болезни сердца и инсульта, которые занимают первое место по причине смертности.

Проведенным данным национальным бюро статистики, население Казахстана составляет 19 млн, среди которых распределение избыточной массы тела составляет 29,7% у женщин и 33,9 % у мужчин; а доля ожирения составляет 25,8% у женщин и 15,3% у мужчин старше 18 лет [173]. Это свидетельствует о том, что более половины взрослого населения Казахстана страдают избыточным весом или ожирением. Если нынешние тенденции сохранятся, к 2030 году 38 % взрослого населения мира будут иметь избыточный вес и еще 20 % будут страдать ожирением [174, 175, 176].

Традиционно в клинической практике ожирение оценивают при помощи индекса массы тела (ИМТ). Он рассчитывается путем взятия веса человека в килограммах, деленного на его рост, в метрах в квадрате ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Эти классификации ИМТ используются Всемирной организацией

здравоохранения для европейской популяции. Значения ИМТ недооценивают риск ожирения среди населения Азии и Южной Азии, поэтому их классификация имеет незначительные изменения.

Исследование в Соединенных Штатах в период с 2010 по 2016 год подтвердило низкую распространенность избыточного веса/ожирения у азиатов, после корректировки с учетом рекомендованных ВОЗ значений ИМТ для Азии (избыточный вес: 23-27,4 кг/м<sup>2</sup>; ожирение:  $\geq 27,5$  кг/м<sup>2</sup>). Азиаты более подвержены ассоциированным с ожирением сопутствующим заболеваниям, чем представители европеоидной расы, даже при меньших значениях ИМТ и ОТ [177, 178].

Таблица 2. Степени ожирения по ИМТ:

Степени ожирения	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	
	Европейцы	Азиаты
I	30-34,9	25-28,9
II	35-39,9	29-32,9
III	40 и выше	33 и выше

Ожирение является как независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, так и тесно связано с рядом других факторов риска. Множество клинических и эпидемиологических данных связывают ожирение с широким спектром сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), сердечную недостаточность (СН), гипертонию, цереброваскулярные заболевания, фибрилляцию предсердий (ФП), желудочковые аритмии и внезапную сердечную смерть (ВСС). Ожирение также связано с обструктивным апноэ во сне и другими синдромами гиповентиляции, которые отрицательно влияют на сердечно-сосудистую функцию [179, 180, 181].

Ожирение может прямо или косвенно увеличивать заболеваемость и смертность от ССЗ. Прямые эффекты опосредованы структурными и функциональными адаптациями сердечно-сосудистой системы, вызванными ожирением, для адаптации к избыточной массе тела, а также воздействием адипокинов на воспаление и сосудистый гомеостаз, что приводит к провоспалительной и протромботической среде. Косвенные эффекты

опосредованы сопутствующими факторами риска ССЗ, такими как резистентность к инсулину, сахарный диабет 2 типа, висцеральное ожирение, гипертония и дислипидемия.

Хорошо известно, что 90% пациентов с сахарным диабетом 2 типа имеют избыточную массу тела или ожирение. Сегодня оба этих заболевания (сахарный диабет 2 типа и ожирение) приобрели характер неинфекционной эпидемии. Чрезмерное потребление углеводов может привести к более раннему наступлению СД 2 типа у генетически предрасположенных лиц, но ожирение не является основной причиной СД. Люди, генетически предрасположенные к развитию СД 2 типа, подвержены высокому риску ожирения из-за инсулинорезистентности их мышечных и островковых  $\alpha$ -клеток, что способствует повышенному высвобождению глюкозы и инсулина. Это сопротивление приводит к увеличению выработки глюкозы в печени и повышению уровня инсулина, которые являются причиной ожирения [182].

Рак является второй по значимости причиной смерти во всем мире ежегодно происходит 14,1 миллиона случаев заболевания и 8,2 миллиона смертей [183]. Помимо хорошо известных факторов риска развития рака, таких как генетическая предрасположенность, ионизирующее излучение, употребление табака, инфекции, нездоровое питание, употребление алкоголя, малоподвижный образ жизни и другие воздействия окружающей среды, ожирение является установленным фактором риска нескольких злокачественных новообразований [184, 185, 186]. Заболеваемость раком будет продолжать расти в связи с увеличением распространенности факторов риска, главным образом ожирения и метаболического синдрома [187].

Вспышка коронавирусной инфекции (Covid-19) стала развивающимся мировым кризисом в области здравоохранения. Интерес к взаимодействию между ожирением и инфекцией был вызван пандемией H1N1 в 2009 [188, 189, 190], опубликованные данные свидетельствуют о том, что люди с ожирением были более восприимчивы к респираторной вирусной инфекции, к большей тяжести заболевания и неблагоприятным последствиям после заражения, включая более высокие показатели госпитализации, поступления в отделение интенсивной терапии и смерти [188, 191]. В этой эпидемии Covid-19 также сообщалось о более высоких показателях ожирения и

тяжелого ожирения среди пациентов с Covid-19 по сравнению с историческими контрольными показателями, не связанными с Covid-19. Отчет из США также показал, что среди пациентов с Covid-19 моложе 60 лет с ИМТ от 30 кг/м до 35 кг/м<sup>2</sup> и более 35 кг/м<sup>2</sup> в 1,8 и 3,6 раза чаще попадали в ОРИТ, соответственно, по сравнению с пациентами с ИМТ <30 кг/м<sup>2</sup> [192].

Проблема ожирения становится все более актуальной и начинает представлять социальную угрозу для жизни людей независимо от их социальной и профессиональной принадлежности, зоны проживания, возраста и пола. В настоящее время до сих пор неизвестно, сколько генов участвует в патофизиологии метаболических заболеваний, в клинической медицине проводится множество исследований по определению «генов-кандидатов» [193]. Последние достижения в области высокопроизводительных технологий генотипирования позволили разработать мощные аналитические инструменты, такие как исследования общегеномных ассоциаций (GWASs), для изучения новых генов и локусов, способствующих генетической восприимчивости к сложным заболеваниям. За последнее десятилетие крупномасштабный GWASs выявили сотни генетических локусов, добившись значительного прогресса в генетике.

## 4. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ОЖИРЕНИЮ

### 4.1. Эпидемиология генов, ассоциированных с ожирением в азиатской популяции

Растущая распространенность ожирения и его сопутствующих заболеваний во всем мире в последние десятилетия подчеркивает необходимость изучения этиологических факторов (генетическая предрасположенность, образ жизни человека, недостаток физических упражнений, бессонница и чрезмерное потребление энергии), связанных с его развитием.

Генетические аспекты ожирения приводят к мутациям в различных генах, ответственных за контроль аппетита и метаболизма. За последние два десятилетия было разработано несколько стратегий для выявления генетических детерминант ожирения. Он включает в себя исследования тяжелых форм ожирения, исследования геномных связей (GWLSS), а также GWAS и анализ генов-кандидатов. Было известно около 127 участков в геноме человека связаны с развитием ожирения благодаря результатам Genome-wide association study (далее GWAS) [194, 195]. Наибольшие успехи в поиске кандидатных генов предрасположенности к ожирению, связаны с технологией широкомасштабного генотипирования GWAS с использованием сотен тысяч и миллионов полиморфизмов (SNPs). Широкомасштабные исследования GWAS и метаанализ выявили сотни генетических локусов, угрожающих распространению ожирения. GWAS проводился в популяциях Европы и Восточной Азии, в популяциях Центральной Азии изучались отдельные полиморфизмы генов, связанные с развитием ожирения, однако больших мультицентрических исследований этих полиморфизмов не проводились. Современные исследовательские инструменты и обширные исследования приведут к пониманию генов и их взаимодействия, вызывающих ожирение, что может помочь в успешной диагностике [196, 197]. Ряд локусов генов, подверженных ожирению, был идентифицирован в разных популяциях с помощью подхода GWAS.

Среди этих результатов GWAS первым выявленным локусом, чувствительным к ожирению, был ген **FTO** (ассоциированный с ожирением с

жировой массой). Этот ген оказывает наибольшее влияние на риск фенотипов ожирения до настоящего времени.

По результатам нескольких метаанализов полиморфизм FTO rs9930506 показал доминантную модель связи с ожирением, особенно в европейской популяции. Малый аллель гена FTO увеличивает ИМТ на 0,39 кг/м<sup>2</sup> и риск ожирения в 1,20 раза. Эта связь была подтверждена в популяциях разного возраста и разного происхождения. Полиморфизмы гена FTO влияют на симптомы ожирения у африканских и азиатских популяций немного меньше, чем у европейских популяций. Среди населения Западной и Центральной Европы, Западной Африки – 46-51%, а в Китае – только 16% [198].

Проведённый мета-анализ показал, что FTO rs9939609 как гомозиготный SNP аллель риска может значительно увеличить восприимчивость к ожирению по сравнению с неактивными субъектами и может привести к снижению веса примерно на 30% при повышении физической активности [36]. Ассоциация с FTO rs9939609 и физическими нагрузками наблюдалась в когортном исследовании, которые наблюдались в течение трех лет и участвовали 17 400 человек из 17 стран в шести этнических группах, включая южноазиатских, европейских, восточноазиатских, латиноамериканских, африканских и коренных американцев [199, 200, 201].

Исследована взаимосвязь полиморфизма FTO rs9939609 с метаболическим синдромом и ожирением среди населения различных регионов России. В исследовании приняли участие 425 жителей из Курского, Калининградского, Санкт-Петербурга регионов. В результате исследования у мужчин с определением генотипа AA OT и ОБ, ИМТ были значительно выше, чем у тех, у кого были выявлены генотипы ТА и ТТ ( $p=0,0002$ ,  $P=0,001$  и  $p=0,01$  соответственно). В исследовании сделан вывод, что полиморфизм гена FTO rs9969309 связан не только с абдоминальным ожирением, но и с другими компонентами МС, такими как гипергликемия, артериальная гипертензия [202].

С целью изучения связи между ИМТ и полиморфизмами в испанской популяции, были оценены в сельской и в городской популяции. В результате только полиморфизмы FTO были достоверно связаны с ИМТ у сельского населения. Другие SNP не показали значимой связи. В испанской популяции

связь ИМТ с данными полиморфизмами, кроме FTO невелика, и общее влияние на прогноз ожирения минимальное, в основном в генетической дифференциации, основанной на генах, которые влияют на механизмы центральной нервной системы, была выявлена связь с ИМТ, но она пришла к выводу, что она представляет минимальный клинический прогноз риска ожирения в общей популяции.

Ning-Ning Zhao с соавторами (2019) показал, что в европейской популяции SNP (rs9939609, rs6499640, rs8050136, rs1421085 и rs17817449) показали достоверную связь, что позволяет использовать rs9939609 в качестве TagSNP для других четырех полиморфизмов. Аналогичные результаты получены в ряде европейских, восточноазиатских и гуджаратских индейцев, четыре из пяти SNP (rs9939609, rs8050136, rs1421085 и rs17817449) продемонстрировали сильное LD, что указывает на возможность использования rs9939609 в качестве TagSNP для других трех полиморфизмов [203].

В таблице 3 приведены результаты сравнительного анализа популяционных частот минорных аллелей полиморфизмов гена FTO (rs8050136, rs1121980, rs9939609); предрасполагающих к ожирению, с ранее изученными популяциями мира.

Частота популяционного носительства неблагоприятного аллеля С в гене FTO (rs8050136) в популяциях Восточной Азии составила 16,6%, что оказалось достоверно превышало аналогичную частоту популяций Европы – 41,4% ( $p < 0,001$ ). Достоверных различий с популяционной частотой аллеля С (rs8050136) FTO в популяциях Южной Азии, Индии и Ирана не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Как представлено в таблице 2, частота неблагоприятного аллеля G гена FTO по второму полиморфизму (rs1121980) в изученной нами казахской популяции составила 29,7%, что достоверно не отличалось от популяций Ирана ( $p > 0,05$ ), но оказалась достоверно ниже опубликованных ранее частот для популяций Европы и Южной Азии ( $p < 0,001$ ). Сравнительный анализ частотного распределения аллеля G гена FTO (rs1121980) показал, что достоверно более низкая его частота обнаружена в популяциях Восточной Азии – 21,0% ( $p < 0,002$ ).

Таблица 3. Сравнительный анализ аллельных частот SNP полиморфизмов FTO, ассоциированных с ожирением в популяциях мира.

Популяция	N	MAF	$\chi^2$	p
<b>FTO rs8050136</b>				
Европа	503	0,414	26,692*	<0,001
Восточная Азия	504	0,166	18,295*	<0,001
Южная Азия	489	0,289	0,410	0,522
Индия	2115	0,31	2,733	0,099
Иран	208	0,23	1,371	0,242
<b>FTO rs1121980</b>				
Европа	503	0,443	27,209*	<0,001
Восточная Азия	504	0,211	11,459*	<0,001
Южная Азия	489	0,387	10,336*	<0,002
Иран	208	0,26	1,100	0,295
<b>FTO rs9939609</b>				
Европа	503	0,414	26,692*	<0,001
Восточная Азия	504	0,169	17,563*	<0,001
Южная Азия	489	0,288	0,410	0,522
Индия	2115	0,33	8,362*	0,004
<i>Примечание: *- статистическая значимость (p&lt;0,05) по сравнению с нормальной массой тела</i>				

Как представлено в таблице 2, частота неблагоприятного аллеля G гена FTO по второму полиморфизму (rs1121980) в популяциях Европы составила 44,3%, а в популяциях Восточной и Южной Азии 21,1% и 38,7% соответственно, что достоверно отличались от популяций Ирана.

Частота минорного аллеля T гена FTO по полиморфизму (rs9939609) в популяциях Южной Азии составила 28,8%, что оказалось достоверно выше аналогичного показателя восточноазиатских популяций – 16,9% (p<0,001). В информационной базе 1000 геномов аллельная частота T этого полиморфизма для европейской популяции составила 41,4%, что достоверно превышало частоту носительства данного аллеля в популяциях Индии (p<0,001).

До настоящего времени были исследованы гены, связанных с ИМТ и ожирением, включали в себя не только наиболее охарактеризованные ген FTO, но также и другие описанные, для которых ассоциация была не столь сильной или неизвестной.

Жировая ткань играет решающую роль в регуляции энергетического гомеостаза, чувствительности к инсулину и метаболизме липидов и углеводов и рассматривается как эндокринный орган, который выделяет ряд адипоцитокинов (например, адипонектин и фактор некроза опухоли) [204].

**Адипонектин** – это белок, секретируемый жировой тканью, который кодируется геном адипонектина (**ADIPOQ**, также известный как APM1), состоит из трех экзонов и двух интронов, расположен на хромосоме 3q27. Биологические функции адипонектина разнообразны: от антидиабетических, антиатерогенных, противовоспалительных до противораковых. Многочисленные исследования показали защитную роль адипонектина при заболеваниях, связанных с ожирением [205, 206].

Полиморфизм rs2241766 ADIPOQ является «геном- кандидатом» для ожирения. Во всем мире был опубликован ряд исследований, изучающих связь между полиморфизмом ADIPOQ rs2241766 и ожирением [207, 208]. Однако в разных группах населения были получены противоречивые результаты. Эти расхождения могут быть связаны с расовыми или региональными различиями в частоте полиморфизма ADIPOQ.

Адипонектин также рассматривался как маркер метаболического синдрома [209, 210]. Метаанализ, включающий 13 исследований с 2684 случаями и 2864 контрольными группами в китайской популяции, был проведен для выявления ассоциации варианта rs2241766 с МС [211, 212], и результаты подтвердили, что частота аллеля G у пациентов с МС было значительно выше, чем у контрольных. Логистический регрессионный анализ, скорректированный по полу и возрасту, показал номинально значимую связь для генотипа rs2241766 GG+GT и генотипа rs1501299 GG в рецессивной модели.

В киргизской популяции авторами была выявлена связь между полиморфным маркером G276T гена адипонектина и абдоминального ожирения. Риск развития АО, СД2, гипергликемии и гипертриглицеридемии у

женщин кыргызской национальности ассоциировался с носительством аллеля Т (GG+GT) полиморфного маркера G276Т гена ADIPOQ.

Как показали исследования, у малазийских малайцев наблюдалась значительная генотипическая ассоциация между группами, страдающими ожирением и не страдающими ожирением. Частоты генотипов AG и AA были значительно выше в группе с ожирением (11 %), чем в группе без ожирения ( $P=0,024$ ). Вероятность наличия аллелей А в группе с ожирением была в два раза выше, чем в группе без ожирения (OR 2,15; 1,13-4,09). Независимый анализ t-теста показал, что пол, возраст, рост, вес, окружность талии, окружность бедер, САД, ДАД, ФПГ, ИМТ, триацилглицерин, холестерин ЛПВП и холестерин ЛПНП в основной группе (с ожирением) были значительно выше, чем в контрольной группе. В результате полиморфизма ADIPOQ rs17366568, были достоверно связаны с ИМТ [213].

Ранее в исследованиях было показано, что у людей с «высоконормальным» содержанием адипонектина в сыворотке отмечается более низкий уровень сердечно-сосудистой смертности, в многолетнем исследовании продемонстрировали, что у лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС) концентрация адипонектина значительно ниже, чем в группе контроля, сопоставимой по ИМТ и возрасту.

Помимо FTO, исследования GWAS связывают с ожирением еще один ген – **TMEM18**. TMEM 18 – ген, кодирующий трансмембранный белок 18. Основной функцией белка является регуляция процессов миграции нервных клеток. TMEM18 экспрессируется в нескольких областях мозга, включая гипоталамус, который отвечает за регуляцию пищевого поведения. Впервые был предложен в качестве важного локуса, связанного с ожирением, консорциумом GIANT. Как показали исследование, SNP rs6548238 достоверно связано с увеличением ИМТ и массы тела. Впоследствии эти результаты были воспроизведены в исландском исследовании GWA для трех других SNP, расположенных в непосредственной близости от TMEM18 (rs2867125, rs4854344 и rs7561317), которые так же показали сильную связь как с ИМТ, так и с массой тела [214, 215].

Несколько локусов предрасположенности к ожирению в генах, включая TMEM18 были идентифицированы в ходе исследований ассоциаций в масштабах всего генома. Цель этого исследования состояла в том, чтобы

выяснить, связаны ли эти локусы с сочетанием ожирения и диабета 2 типа у пациентов из китайской провинции Хань. Получены результаты, свидетельствующие, что TMEM18 rs6548238 связаны с окружностью талии, соотношении талии/бедр, ИМТ, концентрации глюкозы в плазме натощак, гемоглобином A1C, уровнем триглицеридов, общего холестерина и липопротеинов низкой плотности ( $P < 0,05$ ). Исследователи показали, что локусы вблизи TMEM18 rs6548238 могут связаны с ожирением и повышает риск развития сахарного диабета 2 типа [216].

Многие исследования показали, что патогенез ожирения имеет генетическую основу, при этом важным фактором риска является наличие полиморфизмов в области гена TMEM18 [217], который играет значительную роль в поведении питания; однако последующие исследования среди различных этнических групп и возрастных групп показали противоречивые результаты. Natalia Koj (2021) с соавторами [218] обнаружили значительную связь между rs6548238 и риском ожирения, при  $OR=1,25$ . Что касается типа населения, то значительная ассоциация была выявлена среди групп европейцев с  $OR=1,32$  и мексиканцев с  $OR=1,39$ . Однако отсутствие статистической значимости было отмечено среди азиатов с  $OR=1,11$ . Результаты показывают, что существуют различия между этническими популяциями, что подтверждает результаты исследования. Исследователи пришли к выводу, что полиморфизмы вблизи TMEM18 играют определенную роль в развитии ожирения [218]. С открытием очевидной связи между TMEM18 и ожирением существует необходимость более точно определить роль полиморфизмов rs6548238, rs4854344, rs11127485, rs2867125 и rs7561317, локализованных вблизи самого гена, с учетом типа популяции. По результатам нескольких исследований можно делать вывод о том, что одни и те же локусы (SNP) в различных этнических группах в разной степени ассоциированы с ожирением.

Исследования Scott M Williams предоставили убедительные доказательства, что восемь (SEC16B, TMEM18, ETV5, GNPDA2, TFAP2B, BDNF, FTO, MC4R) из 21 локуса, связанных с высоким ИМТ в популяциях европейского происхождения, были успешно реплицированы в популяциях афроамериканцев.

## 4.2 Генетическая эпидемиология **NEGR1**, **SEC16B**, **NRXN3** в азиатской популяции

**Ген SEC16B** кодирует белок Sec16, который экспрессируется в, основном, в тканях мозга и отвечает за транспорт регулирующих аппетит пептидов.

По данным мета-анализа Lu Y. Et al (2016) [219] полиморфизм rs543874 гена **SEC16B** связан с увеличением процентного содержания жира в организме, что, вероятно, будет являться более точным прогностическим критерием развития ожирения, чем показатели ИМТ. В этом мета-анализе были обнаружены связи между полиморфизмом **SEC16B** rs543874 и увеличением процентного содержания жира в организме, с повышением ИМТ в ряде европейских, азиатских и афроамериканских популяциях.

**SEC16B** является не только локусом восприимчивости к ожирению у лиц африканского и европейского происхождения, но также связан с ИМТ у лиц азиатского происхождения.

Наряду с этим, имеется противоположное мнение, так репликативные исследования 27 полиморфизмов в 14 генах 1129 японцев с ожирением и 1736 субъектов с нормальным весом, подтвердили ассоциацию только для пяти полиморфизмов – rs10913469 в **SEC16B** и четырех SNP (rs2867125, rs6548238, rs4854344 и rs7561317) в гене **TMEM18**. Rs543874 **SEC16B** показал незначительную связь с ожирением в японской популяции. ( $P < 0,05$ ). Полученные результаты свидетельствуют о том, что только некоторые SNP, выявленные в ходе общегеномных GWAS ассоциативных исследований в европейских популяциях, являются полиморфизмами предрасположенности к ожирению в других этнических популяциях.

Проанализированы пять GWAS из китайских, малайских и индийских этнических групп. В результате кроме гена **FTO** также обнаружены гены, которые имели статистически значимые ассоциации с ожирением среди этих населения, который одним из них являлся **SEC16B** [220].

**Ген NEGR1** представляет собой протеин-кодирующий ген, локализованный в хромосоме 1p31.16, входит в число локусов предрасположенности к ожирению.

Изучалась связь rs2815752 NEGR1 с избыточным весом/ожирением в разных популяциях. С целью выявления связи rs2815752 с избыточным весом, ожирением и связанными с ними чертами у пакистанцев Sobia Rana с соавторами [221] проводили исследование, так как в пакистанской популяции такого исследования никогда не проводилось. Исследование выявило значительную гендерно-специфическую связь rs2815752 с ожирением (3,03; ДИ 1,19-7,72,  $p=0,020$ ) и некоторые аномальные антропометрические характеристики, связанные с ожирением (вес, ИМТ, окружность талии, окружность бедер, толщина складок на животе и над подвздошной области) у женщин в соответствии с доминирующей моделью. Исследователи пришли к выводу, что NEGR1 rs2815752 может быть связан с фенотипом ожирения и некоторыми связанными с ним антропометрическими чертами у пакистанских женщин [221].

Вместе с тем, ряд независимых репликативных исследований других этнических популяций не смогли воспроизвести достоверную ассоциацию rs3101336, rs2568958 и rs2815752 гена NEGR1 с признаками ожирения.

Chloe Y.Y. (2010) с соавторами [222] провели репликативное исследование поиска ассоциаций 13 ранее выявленных SNP с ожирением и ИМТ у 1170 китайских субъектов. Статистически значимые ассоциации с ожирением были обнаружены для 7 SNPs в китайской популяции, что свидетельствует о наличии общих генетических вариантов с изученными ранее европейскими популяциями. Авторы объяснили это различиями в генетическом составе и паттернах LD между популяциями Китая и Европы, меньшей распространенностью этих SNP среди населения Китая [222].

Проведено исследование на влияния генетических вариантов, влияющих на аппетит, на ожирение среди населения Саудовской Аравии. Одиннадцать генетических вариантов были выбраны для этого анализа на основе предыдущих исследований в литературе, которые предоставили убедительные доказательства их связи с ожирением в европейских популяциях. Среди этих вариантов были rs2815752 NEGR1 и rs543874 SEC16B. Результат исследования показал, что маркеры, влияют на жировую массу через повышенный аппетит, влияют на ожирение у жителей Саудовской Аравии, возможно, в большей степени, чем у европейцев [223].

**NRXN3** – ген, локализованный в хромосоме 14: 78,170,373-79,868,291, является геном-кандидатом на ожирение человека, который кодирует молекулу адгезии и роста нейронных клеток.

Результаты GWAS анализа для поиска ассоциаций с ожирением обнаружили 16 значимых геномных сигналов в гене FTO (наибольшая достоверность для rs17817449), а также количественных признаков ожирения (общий вес тела, окружность талии и отношение талии к бедрам) в гене NRXN3 (rs11624704). Предполагается, что ген NRXN3 ассоциируется с распределением жира в организме [224]. Нейрексины, кодируемые этим геном, экспрессируются в нервной ткани и участвуют в адгезии клеток во время образования синапсов. Оценка генетического вклада гена NRXN3 в развитие ожирения представляет особые трудности, так как NRXN3 является чрезвычайно большим геном (~ 1,5 Мб), контролируется двумя промоторами и имеет несколько транскриптов. SNP полиморфизмы, связанные с распределением веса и жира, находятся в разных частях гена и, вероятно, будут включать разные транскрипты с потенциально разными функциями.

Некоторые из условий окружающей среды, которые приводят к ожирению – физическая активность, потребление алкоголя, социально-экономический статус, поведение питания и диета так же связаны с нейродегенеративными и нейродегенеративными заболеваниями.

Ожирение ухудшает такие способности к развитию нервной системы, как память и мелкая моторика. Общими биологическими механизмами, участвующими в ожирении и нейродегенеративных/нейродегенеративных заболеваниях, являются резистентность к инсулину, провоспалительные цитокины и окислительные повреждения, среди прочего, приводящие к нарушению развития мозга или гибели клеток [225]. Условия окружающей среды, способствующие ожирению, не являются единственными факторами, влияющими на нейродегенеративные и нейродегенеративные заболевания. Более того, в последние десятилетия открытие новых генов, связанных с ожирением (FTO, NRXN3, NPC1, NEGR1 и др.) открыло новые пути для понимания общих механизмов, участвующих в этих заболеваниях. Следует отметить, что условия окружающей среды, способствующие ожирению, гены

и взаимодействие ген-среда приведут к лучшему пониманию этиологии этих заболеваний [225, 226].

Два мета-анализа исследований общегеномных ассоциаций (GWAS) показали, что четыре варианта: включая NRXN3, ассоциируется с показателями центрального ожирения. Неблагоприятный G-аллель rs10146997 в гене NRXN3 ассоциировался с повышением окружности талии среди женщин ( $\beta = 0,55$  см (0,20; 0,89), но не обнаруживал ассоциаций с центральным ожирением.

Минимальный G-аллель rs10146997 в гене NRXN3 ассоциируется с повышением окружности талии, но не связан с показателями ИМТ, как сообщалось в недавнем мета-анализе из 249 796 человек. Авторы объясняют причину этих несоответствий отсутствием статистической мощности исследования из-за относительно низкой популяционной частоты неблагоприятных аллелей.

Имеются данные, что окружность талии и соотношение талии и бедер связаны с изменениями в нескольких генах, включая NRXN3. Чтобы исследовать взаимосвязь между площадью висцерального жира и подкожного жира и генами в японской популяции, были генотипированы 8 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). Множественный регрессионный анализ показал, что NRXN3 не был достоверно связан с ИМТ, с площадью висцерального жира и подкожного жира. Эти противоречивые результаты могут быть связаны с расовыми или региональными различиями в частоте данного полиморфизма [227].

Частоты аллелей по изученным ранее популяциям мира, представлены по данным базы 1000 геномов <http://www.internationalgenome.org>, а также по данным различных публикаций из мировых баз данных. Как показано в таблице 4, частота аллеля А полиморфизма rs10146997 гена NRXN3 в популяциях Южной Азии составила 10,8% и имеет достоверных отличий с другими популяциями, представленные в таблице 4 ( $p < 0,001$ ).

Частота носительства аллеля С полиморфизма NEGR1 rs3101336 в популяциях Европы, Южной Азии 35,9% и 38% соответственно. Обращает на себя внимание, очень низкая частота неблагоприятного аллеля С – 6,6% в популяциях Восточной Азии ( $p < 0,001$ ), что возможно связано с небольшим объемом выборки – 504 человека и требует проведения дальнейших широкомасштабных исследований.

Таблица 4. Сравнительный анализ аллельных частот полиморфизмов генов NRXN3 rs10146997, NEGR1 rs3101336, SEC16B rs543874 ассоциированных с ожирением в популяциях мира.

Популяция	N	MAF	$\chi^2$	p
NRXN3 rs10146997				
Европа	503	0,21	36,355*	<0,001
Восточная Азия	504	0,001	44,393*	<0,001
Южная Азия	489	0,108	1,294	0,256
NEGR1 rs3101336				
Европа	503	0,359	61,360*	<0,001
Восточная Азия	504	0,066	25,925*	<0,001
Южная Азия	489	0,380	72,198*	<0,001
SEC16B rs543874				
Европа	503	0,187	12,339*	<0,001
Восточная Азия	504	0,146	27,658*	<0,001
Южная Азия	489	0,148	26,901*	<0,001
Саудовская Аравия	246	0,25	0,459	0,499
*выявлены достоверные отличия ( $P<0,05$ )				

Как видно из таблицы 4, популяционная частота носительства неблагоприятного аллеля А полиморфизма rs543874 гена SEC16B в арабской популяции составила 25%, что оказалась достоверно выше аналогичной частоты европейских – 18,7%, включая восточно-азиатских – 14,6%, южно-азиатских – 14,8% популяций ( $p<0,001$ ).

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что существуют явные различия в распределении жира по этническим признакам. В целом, азиаты, как правило, накапливают больше висцерального жира, чем подкожного жира, по сравнению с африканцами, латиноамериканцами и кавказцами.

Современная литература предполагает, что эти различия в значительной степени обусловлены внутренними генетическими различиями и физическими особенностями, ограничивающими жир скопление в

определенных областях. Однако биологические генетические различия все больше изменяются и зависят от окружающей среды (диеты, физической активности, образа жизни, стресса и т.д.) на протяжении тысячелетий.

Проблема ожирения становится все более актуальной и начинает представлять социальную угрозу для жизни людей независимо от их социальной и профессиональной принадлежности, зоны проживания, возраста и пола. Из-за мультифакторного характера ожирения выявленные локусы могут иметь различный вклад в разные генетические предпосылки предков и в разных условиях, что проявляется в диете и физических упражнениях среди других факторов.

Ожирение связано со многими заболеваниями, такими как сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, остеоартрит, дислипидемия, жировая болезнь печени и некоторые виды рака. Растущая распространенность ожирения и его сопутствующих заболеваний во всем мире в последние десятилетия подчеркивает необходимость изучения этиологических факторов (генетическая предрасположенность, образ жизни человека, недостаток физических упражнений, бессонница и чрезмерное потребление энергии), связанных с его развитием.

Генетические аспекты ожирения приводят к мутациям в различных генах, ответственных за контроль аппетита и метаболизма. За последние два десятилетия было разработано несколько стратегий для выявления генетических детерминант ожирения. Он включает в себя исследования тяжелых форм ожирения, исследования геномных связей, а также GWAS и анализ генов-кандидатов.

В ходе написания статьи были проанализированы результаты GWAS и мета-анализа ожирения по мировым информационным базам данных и отобраны наиболее значимые полиморфизмы, ассоциированных с ожирением. За последнее десятилетие GWAS продемонстрировал большое количество локусов, связанных с ИМТ, что обеспечивает эффективный способ лучшего понимания механизмов ожирения, которые необходимы на нашем пути к улучшению лечения ожирения. Хотя крупномасштабные GWAS в основном проводились на лицах европейского происхождения, был достигнут значительный прогресс, который в настоящее время сокращает

разрыв между нашими знаниями о генетике ожирения у европейских и азиатских предков.

Проведенный сравнительный анализ популяционных частот полиморфизмов в генах NEGR, SEC16B, NRXN, FTO которые по данным GWAS вносят генетический вклад в развитие ожирения и повышение ИМТ в большинстве реплицированных популяций, показал более низкую генетическую предрасположенность азиатов к ожирению по сравнению с европейцами и афроамериканцами.

Следует отметить, что GWAS, выполненные исследования на лицах азиатского происхождения, не только подтвердили потенциальную роль ранее связанных локусов ожирения, но также выявили новые локусы.

Таким образом, многоэтнические исследования обладают огромным потенциалом не только для лучшего понимания сложной этиологии ожирения у людей, но и потенциально этнических различий в распространенности ожирения, что в конечном итоге может открыть новые возможности для более целенаправленного и персонализированного лечения ожирения. Кроме того, целесообразно провести последующие исследовательские стратегии GWAS в области многоэтнических исследований.

---

## 5. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ЗАПАДНОГО РЕГИОНА КАЗАХСТАНА (собственные данные)

### 5.1 Распространенность избыточной МТ и ожирения у взрослых в Западном Казахстане

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, что составляет 25% и 23% соответственно (рисунок 1).

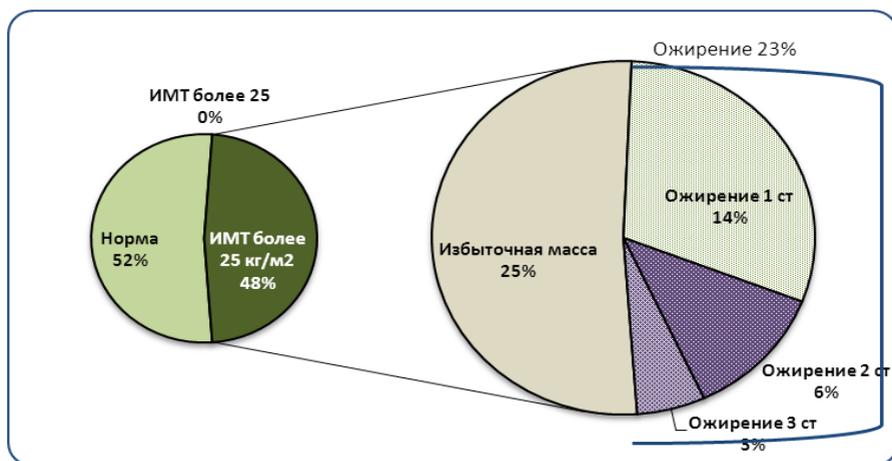


Рисунок-1 Распространенность избыточной МТ и ожирения у взрослых в Западном Казахстане

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

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

В таблице 5 представлена частота избыточной массы тела и ожирения в зависимости от пола обследуемых. Независимо от ИМТ наибольшая разница отмечается по частоте избыточной массы 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 5 – Частота избыточной МТ 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 таблице 5 представлен удельный вес женщин и мужчин в зависимости от ИМТ. Наибольшая разница отмечается по частоте избыточной массы ( $p < 0,001; t = 11,86$ ) 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 ( $p < 0,001; t = 7,02$ ).

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 3).



Рисунок 2 Удельный вес женщин и мужчин в зависимости от ИМТ (%).  
Примечание: \* -  $p < 0,005$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

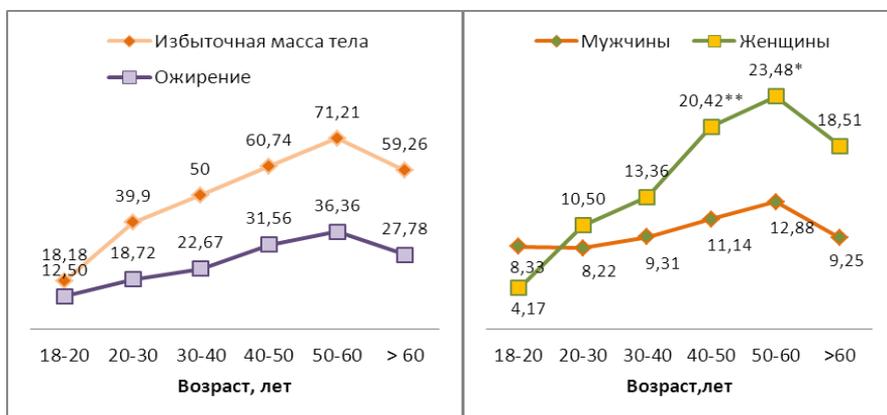


Рисунок 3 Частота ожирения и избыточной МТ с учетом возрастных групп (%)  
Примечание: \* -  $p < 0,05$  и \*\*  $p < 0,001$  уровень значимости между мужчинами и женщинами

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 4 представленные 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.

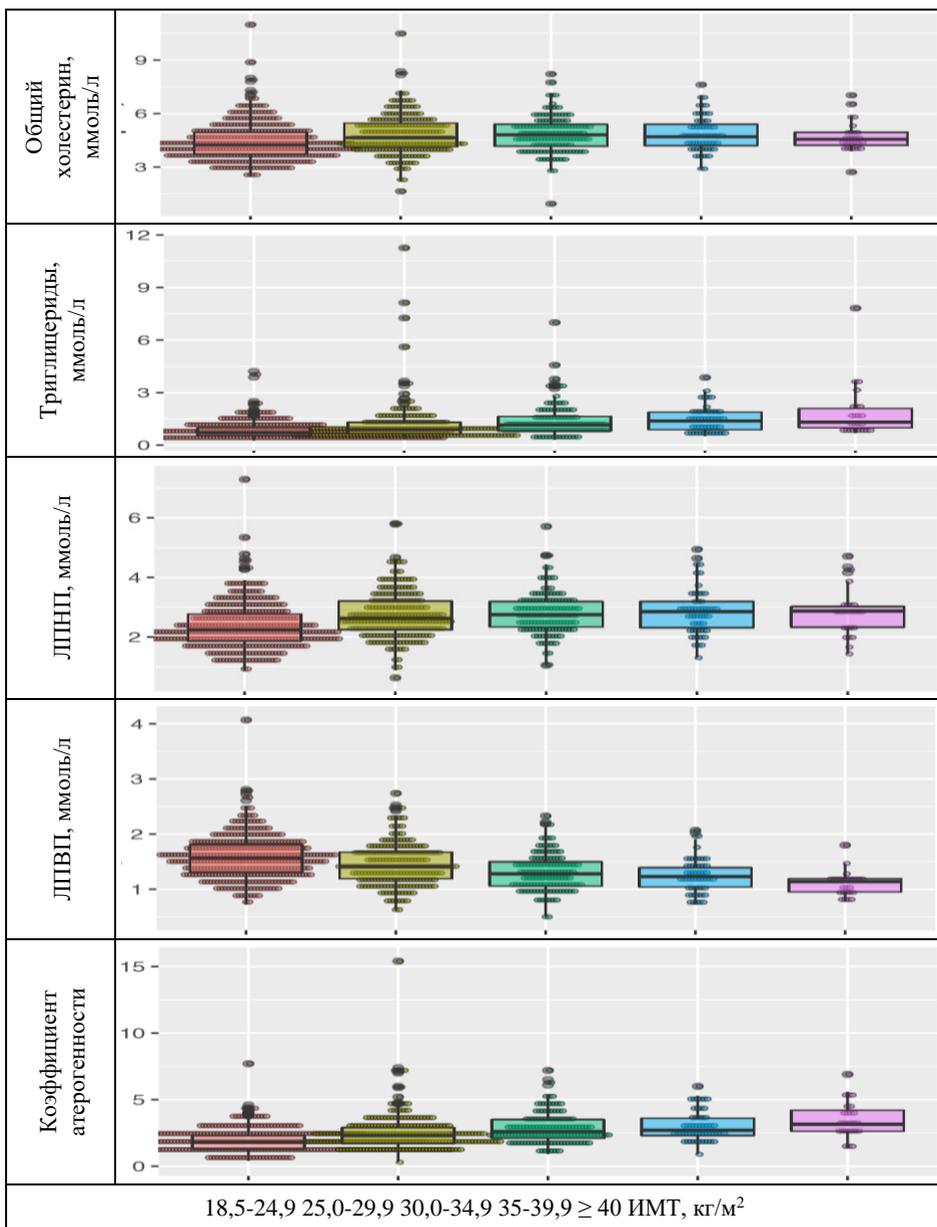


Рисунок 4 Значения липидов крови в зависимости от массы тела без учета пола обследуемых.

Результаты сопоставления липидного профиля респондентов в зависимости от ИМТ представлены в таблице 6. 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.

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 5 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 ( $p<0.005$ ;  $t=3,23$ ).

Те же тенденции сохраняются при анализе абсолютных значений липидов крови. Отмечаются значимые различия по всему профилю липидов, кроме значений ОХС (таблица 7).

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%).

Таблица 6 – Уровень значимости различий (p) между показателями липидного профиля в зависимости от ИМТ по критерию Вилкоксона 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>
<b>Общий холестерин</b>				
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
<b>ТГ</b>				
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
<b>ЛПНП</b>				
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
<b>ЛПВП</b>				
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
<b>Коэффициент атерогенности</b>				
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



Рисунок 5 Частота дислипидемии у мужчин и женщин Западного Казахстана (%)

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

Таблица 7 – Содержание липидов крови 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

## 5.2 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 8 представлена характеристика обследованных участников исследования и приведены биохимические показатели крови.

Таблица 8 – Общая характеристика обследованных участников и биохимические показатели обследованных лиц

Показатель	M ± σ	Me [LQ; UQ]
Возраст, лет	40,0 ± 12,7	42,0 [28,0;50,0]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	34,2 ± 7,4	34,2 [30,1;39,6]
Лептин, нг/мл	26,8 ± 2,3	18,7 [9,20;33,65]
Общий ХС, ммоль/л	4,8 ± 0,88	4,8 [4,26;5,39]
ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,31	1,1 [0,97;1,46]
ЛПНП, ммоль/л	3,3 ± 0,84	3,2 [2,77;3,73]
Триглицериды, ммоль/л	1,8 ± 0,16	1,4 [1,01;2,11]
Индекс атерогенности	3,1 ± 0,12	3,0 [2,30;4,00]
Инсулин, мкМЕ/мл	16,7 ± 0,16	16,0 [10,9;25,1]
Глюкоза, ммоль/л	5,9 ± 0,26	5,5 [5,08;5,91]
Индекс НОМА	4,7 ± 0,56	4,2 [2,45;6,84]
Гликированный гемоглобин, %	6,1 ± 0,17	5,7 [5,51;6,09]

Концентрация лептина в 1 группе составила 9,2 [5,9; 15,5] нг/мл, во 2 группе – 10,0 [4,8; 23,1] нг/мл, в 3 группе – 14,7 [7,6; 28,7] нг/мл, в 4 группе – 18,7 нг/мл [15,5; 28,2] и в 5 группе – 54,9 [33,3; 78,4] нг/мл. Концентрация лептина в сыворотке в зависимости от показателя индекса массы тела показана на рисунке 6. Уровень лептина наиболее высокий при ожирении 3 степени.

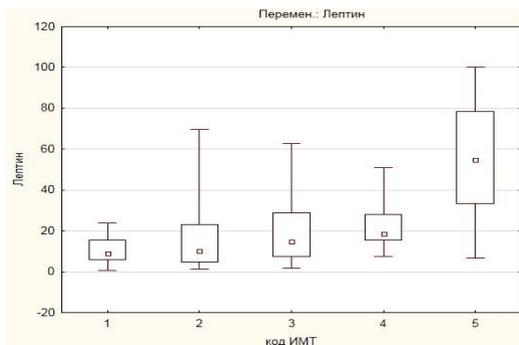
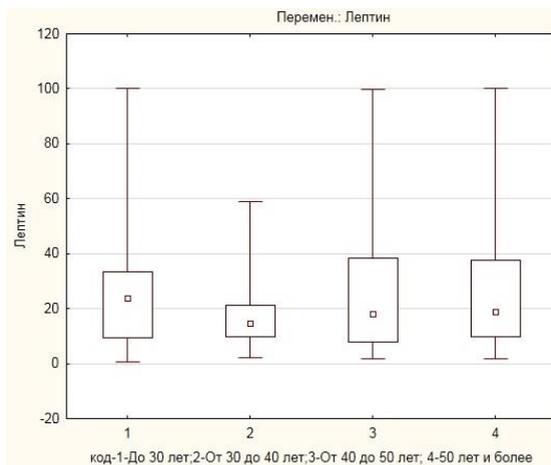


Рисунок 6 – Уровень лептина в сыворотке в зависимости от показателя индекса массы тела

Проведенный анализ содержания лептина сыворотки в зависимости от возраста (рисунок 7) между группами не имеет значимых различий ( $df=3$ ;  $p=2,32$ ).



*Рисунок 7 – Концентрация лептина в сыворотке крови обследованных разных возрастных групп*

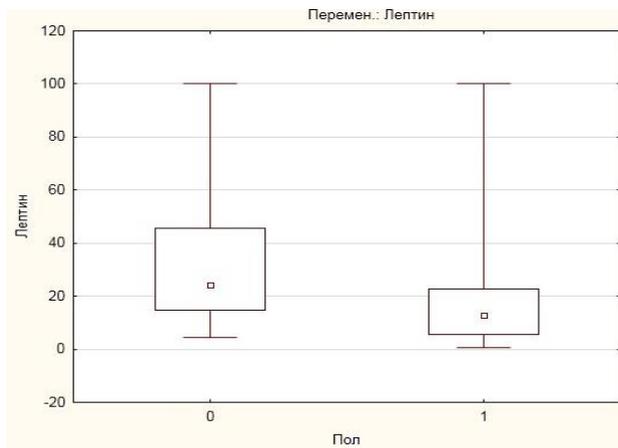
Так, в возрасте до 30 лет уровень лептина составил 23,80 нг/мл, 30 – 40 лет – 14,59 нг/мл, 40 – 50 лет – 18,30 нг/мл, более 50 лет- 19,09 нг/мл.

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;  $p < 0,0001$ ).

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 ( $\rho=0,21^*$ ,  $p <0,05$ ).



*Рисунок 8 – Концентрация лептина сыворотке крови в зависимости от пола (U критерий Манна-Уитни)*

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.

## **6. ВЛИЯНИЕ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА НА ПОВРЕЖДЕНИЯ ДНК ЛИМФОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ (собственные данные)**

Дизайн исследования – одномоментное описательное исследование

Изучение взаимосвязей ожирения с двухпочечными разрывами ДНК лимфоцитов. Отбор этнических казахов на основе анкетирования. Далее формирование групп по ИМТ рандомизированных по полу и возрасту. Оценка ИМТ проведена согласно классификации избыточной массы тела и ожирения ВОЗ: норма – 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>; избыточная масса – 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup>; ожирение 1 степени – 30,0-34,9кг/м<sup>2</sup>; ожирение 2 степени – 35-39,9 кг/м<sup>2</sup>; ожирение 3 степени – 40 и более кг/м<sup>2</sup> .

Проводилась оценка повреждения ДНК лимфоцитов в основной и контрольных группах.

Критерии включения:

Взрослые в возрасте от 18 лет.

Принадлежность к казахской популяции

Информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

Наличие эндокринных заболеваний в анамнезе и лабораторно подтвержденное (сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы и надпочечников).

Хронические декомпенсированные заболевания внутренних органов.

Беременность, лактация.

Для исключения влияния гипергликемии на повреждение ДНК, при формировании выборки особое внимание уделялось исключению сахарного диабета, согласно критериям ВОЗ: тщательный сбор анамнеза, предварительное исследование гликированного гемоглобин (не более 6,5%).

В общеклиническое исследование входило антропометрия, биохимическое обследование. Физикальное исследование проводилось по общепринятой методике натошак утром в день забора крови в лаборатории. Антропометрические исследования включали измерение роста, веса, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ) обследуемого. Выборка составила 236 пациентов, которая разделена на 5 групп в зависимости от ИМТ (рисунок 9) рандомизированные между собой по возрасту, полу.

### **Анализ $\gamma$ -H2AX очагов.**

Анализ повреждения ДНК проводили с помощью оценки очагов фосфорилированного гистонового белка H2AX ( $\gamma$ -H2AX) на лимфоцитах (AKLIDES NukHumanLymphocyteComplete, Medipan, Blankenfelde-Mahlow, Германия).

Окончательная оценка фокусов  $\gamma$ -H2AX была завершена с помощью алгоритма распознавания образов, реализованного в автоматизированной системе интерпретации флуоресценции AKLIDES (Medipan GmbH, Dahlewitz / Berlin, Germany). Место нанесения «CONTROL» служит в качестве контроля реакции на  $\gamma$ -H2AX в целях обеспечения стандартизированного измерения этого параметра. Минимальное количество из 100 клеток было оценено для каждого образца, и в итоге были оценены следующие параметры: (I) диаметр разрывов ( Focidia,  $\mu\text{m}$ ); (II) – среднее количество очагов  $\gamma$ -H2AX, обнаруженных на одну клетку (Foci mean, n). При этом подсчитываются клетки одинаковой морфологии, не расположенные друг над другом и не находящиеся в апоптозе. Все параметры были проанализированы на двух слайдах, и окончательные данные были представлены как среднее из двух измерений.



*Рисунок 9 – Характеристика выборки для 2.1 этапа исследования*

### **Результаты исследования.**

В исследование привлечено 236 взрослых, с этнической принадлежностью к казахам, включая бабушек и дедушек с учетом трех поколений и постоянно проживающих на территории Западного Казахстана. Характеристика обследованных лиц представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Характеристика обследованных лиц.

Показатель	Выборка N=236	1 группа N=67	2 группа N=37	3 группа N=48	4 группа N=44	5 группа N=40
	Me [LQ; UQ]					
<b>Антропометрия</b>						
Возраст, лет	42,00 [28;51]	34,00 [26,00; 50,00]	47,00 [37,00; 51,00]	45,50 [29,50; 53,00]	44,00 [33,50; 53,00]	36,50 [28,50; 47,00]
Рост, см	165,00 [160,00; 173,00]	166,00 [160,00; 173,00]	165,00 [162,00; 175,00]	168,00 [161,00; 176,00]	164,00 [158,00; 173,50]	163,00 [157,00; 168,50]
Вес, кг	85,00 [70,00; 102,00]	61,00 [54,00; 67,00]	76,00 [73,00; 83,00]	88,00 [82,00; 99,50]	99,00 [91,50; 106,50]	112,00 [106,00; 131,00]
Талия, см	97,00 [87,00; 109,00]	78,00 [72,00; 89,00]	91,00 [88,00; 96,00]	99,00 [92,00; 107,50]	105,50 [100,00; 112,00]	118,00 [110,00; 125,00]
Бедро, см	110,00 [100,00; 120,00]	97,00 [92,00; 100,00]	103,00 [100,00; 107,00]	111,00 [108,00; 115,50]	119,50 [115,00; 123,00]	126,00 [121,50; 133,00]
Индекс талия/ бедро	0,87 [0,81; 0,94]	0,81 [0,76; 0,87]	0,88 [0,83; 0,92]	0,91 [0,83; 0,95]	0,88 [0,83; 0,94]	0,89 [0,85; 0,97]
Индекс талия/ рост	0,57 [0,51; 0,65;]	0,47 [0,43; 0,52]	0,53 [0,50; 0,57]	0,58 [0,56; 0,62]	0,65 [0,60; 0,69]	0,70 [0,66;0,75]
Индекс массы тела	30,93 [24,80; 36,77]	22,48 [19,53; 24,39]	27,46 [26,49; 28,70]	31,63 [30,55; 33,25]	36,15 [35,53; 37,97]	42,32 [40,32; 44,19]
<b>Липидный профиль</b>						
Холестерин	4,81 [4,17; 5,43]	4,59 [3,83; 5,53]	4,93 [4,32; 5,39]	4,84 [4,39; 5,43]	4,96 [4,58; 5,54]	4,73 [4,05; 5,13]
ЛПВП	1,16 [0,99; 1,47]	1,50 [1,20; 1,66]	1,19 [1,03; 1,44]	1,10 [0,99; 1,26]	1,16 [1,00; 1,47]	1,04 [0,92; 1,21]
ЛПНП	3,29 [2,74; 3,79]	2,90 [2,15;3,72]	3,33 [2,79; 3,99]	3,38 [2,90; 3,91]	3,42 [2,88; 3,61]	3,03 [2,67; 3,71]

Триглицериды	1,35 [0,88; 2,00]	0,69 [0,53; 1,13]	1,19 [0,76; 1,49]	1,80 [1,16; 2,28]	1,49 [1,11; 2,92]	1,47 [1,11; 2,13]
Индекс атерогенности	3,00 [2,30; 3,84]	2,30 [1,50; 3,00]	3,13 [2,30; 3,83]	3,47 [2,80; 4,00]	3,00 [2,40; 4,40]	3,43 [2,50; 4,15]
<b>Гормоны</b>						
Лептин	18,30 [9,20; 33,30]	9,15 [5,90; 15,46]	9,97 [4,80; 23,05]	14,68 [7,60; 28,70]	18,70 [15,47; 28,20]	54,90 [33,30; 78,40]
Инсулин	11,90 [6,07; 22,10]	4,49 [3,29; 6,54]	10,90 [7,30; 14,30]	13,00 [10,60; 20,00]	20,70 [12,40; 29,40]	22,30 [16,10; 31,60]
<b>Углеводный обмен</b>						
Глюкоза	5,30 [4,80; 5,81]	4,88 [4,60; 5,18]	5,19 [4,66; 5,57]	5,41 [5,00; 5,80]	5,49 [5,08; 6,09]	5,71 [5,45; 6,02]
Индекс НОМА	2,89 [1,36; 5,83]	1,04 [0,70; 1,49]	2,35 [1,65; 3,30]	3,12 [2,39; 5,28]	5,74 [2,90; 8,83]	5,83 [4,31; 8,86]
Гликированный гемоглобин	5,63 [5,35; 6,00]	5,40 [5,20; 5,58]	5,66 [5,33; 6,05]	5,69 [5,52; 6,18]	5,89 [5,53; 6,12]	5,71 [5,52; 6,05]

При исследовании состояния ДНК лимфоцитов определялись шесть показателей, которые выдавались в автоматизированной системе интерпретации флуоресценции AKLIDES. Оценка фокусов  $\gamma$ -H2AX проведена по двум каналам (FITC – разрывы и APC – репарация) по показателям:

- 1) Nuclei with foci, n (ядра с очагами разрывов);
- 2) Foci overall, n (фокусы в целом);
- 3) Foci dia,  $\mu$ m (диаметр разрывов);
- 4) FociInt mean, AU (среднее значение интенсивности свечения);
- 5) Foci mean, n (среднее кол-во разрывов на 1 клетку);
- 6) pos.cells, %(позитивные клетки);

## 6.1 Анализ повреждения ДНК лимфоцитов по каналу – разрывы (FITC)

Таблица 10 – Повреждение ДНК лимфоцитов крови по каналу FITC – разрывы

Показатель	Выборка (235)	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]
Nucleiwithfoci, n (ядра с очагами разрывов) FITC	4,00 [1,00; 44,00]	43,00 [18,00; 70,00]	3,00 [1,00; 43,00]	2,00 [1,00; 11,00]	2,50 [1,00; 7,50]	1,00 [1,00; 4,00]
Focioverall, n (фокусы в целом) FITC	4,00 [1,00; 82,00]	80,00 [22,00; 162,00]	3,00 [1,00; 61,00]	3,00 [1,00; 12,00]	3,00 [1,00; 10,00]	1,00 [1,00; 4,00]
Focidia, μm (диаметр разрывов) FITC	0,48 [0,42; 0,56]	0,46 [0,43; 0,50]	0,47 [0,42; 0,57]	0,48 [0,40; 0,58]	0,53 [0,44; 0,63]	0,47 [0,29; 0,65]
Focilntmean, AU (среднее значение интенсивности свечения) FITC	70,64 [53,91; 103,86]	83,99 [67,02; 116,72]	69,22 [49,50; 103,41]	66,11 [56,38; 96,32]	61,68 [45,38; 87,85]	61,99 [46,98; 102,73]
Focimean, n (среднее кол-во разрывов на 1клетку) FITC	0,04 [0,00; 0,80]	0,74 [0,24; 1,58]	0,02 [0,00; 0,68]	0,02 [0,00; 0,11]	0,02 [0,00; 0,12]	0,01 [0,00; 0,03]
pos.cells, % (позитивные клетки) FITC	3,77 [0,93; 46,39]	44,66 [18,80; 67,64]	2,70 [0,92; 43,00]	1,98 [0,87; 10,37]	2,27 [0,91; 8,93]	0,98 [0,62; 3,83]

Проведен анализ количества ядер с очагами разрывов, который показал значимые различия между 5 группой (ожирение 3 степени) со всеми остальными группами.

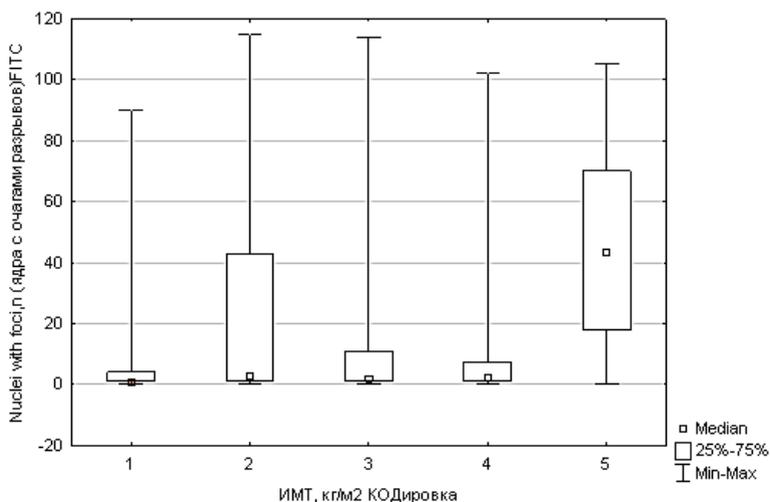


Рисунок 10 – Количество ядер с очагами разрывов по каналу FITC в зависимости от ИМТ, n

Таблица 11 – Различия между группами по показателю «Ядра с очагами разрывов» по FITC – каналу

Зависим.: Nuclei with foci, n (ядра с очагами разрывов) FITC	z' значения для множеств. Сравнений; Nuclei with foci, n (ядра с очагами разрывов) FITC Кр.Краскела -Уоллиса: H (4, N= 235) =51,05584 p =,0000				
	1 группа ИМТ 18.5-24.9 кг/м2	2 группа ИМТ 25.0-29.9 кг/м2	3 группа ИМТ 30.0-34.9 кг/м 2	4 группа: ИМТ 35.0-39.9 кг/м2	5 группа: ИМТ ≥40 кг/м2
1 группа		1,740486	1,120917	0,732305	5,957690**
2 группа	1,740486		0,709176	1,062562	3,873743**
3 группа	1,120917	0,709176		0,386842	4,989245**
4 группа	0,732305	1,062562	0,386842		5,310385**

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

На рисунке 11 представлены данные по показателю «Фокусы в целом». Отмечаются значимые различия между группами в зависимости от ИМТ (таблица)

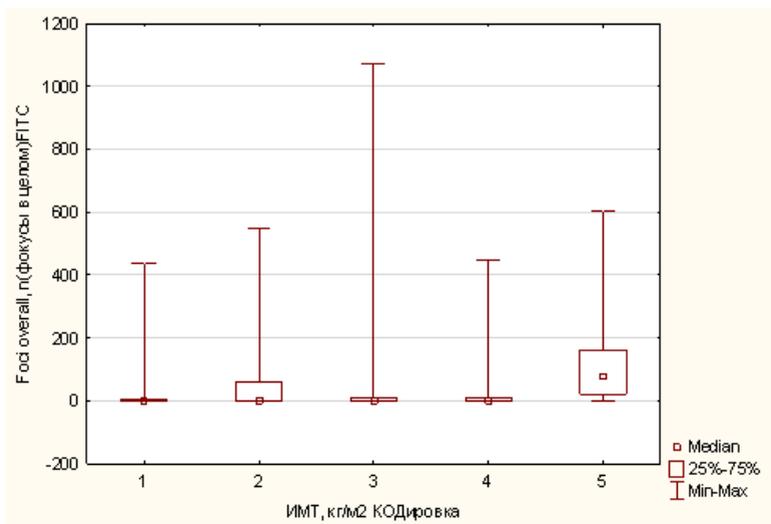


Рисунок 11 – Количество фокусов в целом по каналу FITC в зависимости от ИМТ, п

Таблица 12 – Различия между группами по показателю «Фокусы в целом» по FITC – каналу

Зависим.: Foci overall, n(фокусы в целом)FITC	z' значения для множест. Сравнений; Foci overall, n (фокусы в целом) FITC Кр.Краскела-Уоллиса: $H(4, N=235)=48,66103$ $p=,0000$				
	1 группа ИМТ 18.5-24.9 кг/м2	2 группа ИМТ 25.0-29.9 кг/м2	3 группа ИМТ 30.0-34.9 кг/м 2	4 группа: ИМТ 35.0-39.9 кг/м2	5 группа: ИМТ ≥40 кг/м2
1 группа		1,757371	1,251946	0,821443	5,897053**
2 группа	1,757371		0,598450	0,992525	3,795785**
3 группа	1,251946	0,598450		0,428379	4,777422**
4 группа	0,821443	0,992525	0,428379		5,147588**

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

На основании рисунка и таблицы можно сделать вывод, что значимых различий по диаметру разрывов не выявлено между группами.

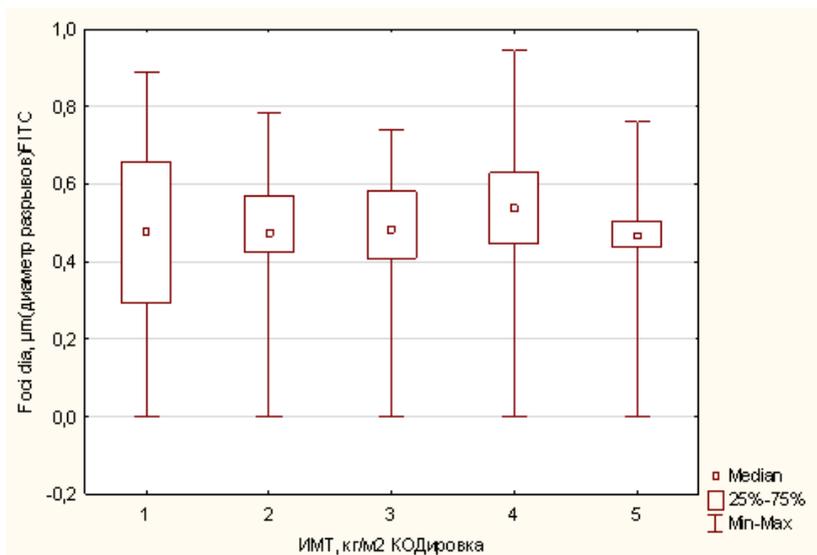


Рисунок 12 – Диаметр разрывов по каналу FITC в зависимости от ИМТ, μm

Таблица 13 – Различия между группами по показателю «Диаметр разрывов» по FITC – каналу

Зависим.: Foci dia, μm (диаметр разрывов) FITC	z' значения для множест. Сравнений; Foci dia, μm (диаметр разрывов) FITC (Кр.Краскела-Уоллиса: Н (4, N= 235) =6,194999 p =,1851				
	1 группа ИМТ 18.5- 24.9 кг/м2	2 группа ИМТ 25.0- 29.9 кг/м2	3 группа ИМТ 30.0- 34.9 кг/м 2	4 группа: ИМТ 35.0- 39.9 кг/м2	5 группа: ИМТ ≥40 кг/м2
1 группа		0,044576	0,118826	1,551529	0,671532
2 группа	0,044576		0,162568	1,474012	0,704749
3 группа	0,118826	0,162568		1,737693	0,570875
4 группа	1,551529	1,474012	1,737693		2,438311

На рисунке 13 представлены среднее значение интенсивности свечения по всем 5-ти группам. При анализе показателей, значимые различия выявлены между 1 группой и 5-ой группой ( $z=3,03$ ;  $p \leq 0,05$ ); между 4-ой и 5-той группами ( $z=3,11$ ;  $p \leq 0,01$ ) (таблица).

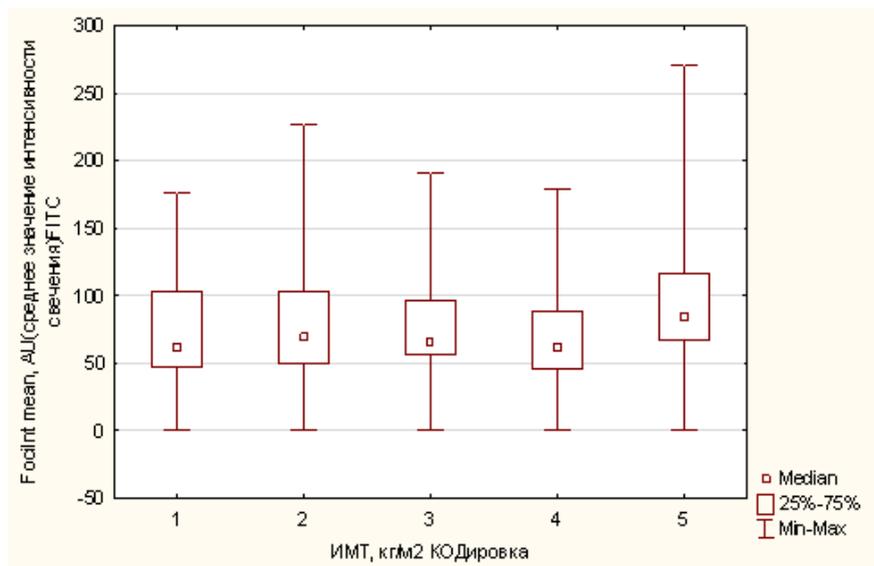


Рисунок 13 – Среднее значение интенсивности свечения по каналу FITC в зависимости от ИМТ, AU

Таблица 14 – Различия между группами по показателю «Среднее значение интенсивности свечения» по FITC – каналу, AU

Зависим.: FocInt mean, AU (среднее значение интенсивности свечения) FITC	z' значения для множеств. Сравнений; FocInt mean, AU (среднее значение интенсивности свечения) FITC Кр.Краскела-Уоллиса: H ( 4, N= 235) =15,41861 p =,0039				
	1 группа ИМТ 18.5- 24.9 кг/м2	2 группа ИМТ 25.0- 29.9 кг/м2	3 группа ИМТ 30.0-34.9 кг/м 2	4 группа: ИМТ 35.0- 39.9 кг/м2	5 группа: ИМТ ≥40 кг/м2
1 группа		0,479572	0,353023	0,002754	<b>3,031084*</b>
2 группа	0,479572		0,152177	0,487705	2,422891
3 группа	0,353023	0,152177		0,359156	2,784012
4 группа	0,002754	0,487705	0,359156		<b>3,118121**</b>

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

Среднее количество разрывов на 1 клетку представлено на рисунке 14. Отмечается высокие показатели в 5-ой группе по отношению ко всем группам (таблица).

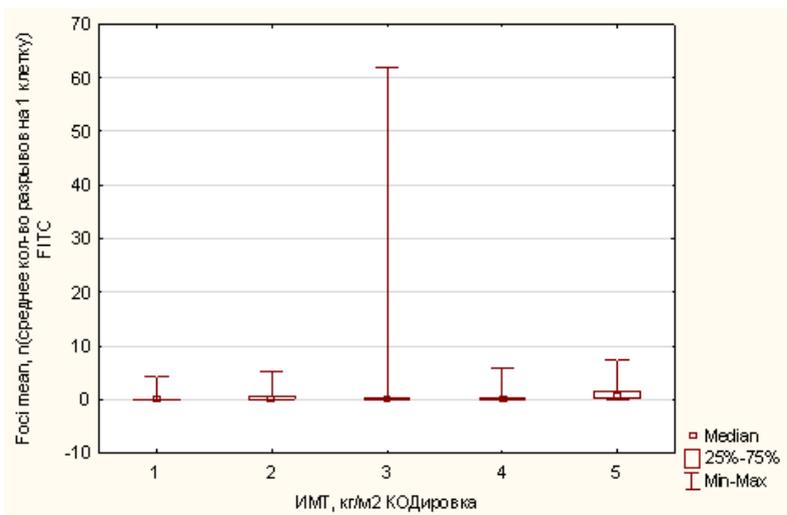


Рисунок 14 – Среднее количество разрывов на 1 клетку по каналу FITC в зависимости от ИМТ, n

Таблица 15 – Различия между группами по показателю «Среднее количество разрывов на 1 клетку» по FITC – каналу, n

Зависим.: Foci mean, n (среднее кол-во разрывов на 1 клетку) FITC	z' значения для множест. Сравнений; Foci mean, n (среднее кол-во разрывов на 1 клетку) FITC Кр.Краскела-Уоллиса: Н ( 4, N= 235) =46,76456 p =,0000				
	1 группа ИМТ 18.5- 24.9 кг/м2	2 группа ИМТ 25.0- 29.9 кг/м2	3 группа ИМТ 30.0- 34.9 кг/м 2	4 группа: ИМТ 35.0- 39.9 кг/м2	5 группа: ИМТ ≥40 кг/м2
1 группа		1,761162	1,478796	1,002931	5,922242**
2 группа	1,761162		0,380345	0,818648	3,816136**
3 группа	1,478796	0,380345		0,472002	4,547395**
4 группа	1,002931	0,818648	0,472002		4,969194**
* - статистическая значимость на уровне $p \leq 0,05$ . ** - статистическая значимость на уровне $p \leq 0,01$ .					

Процент позитивных клеток по каналу FITC представлен на рисунке 15. По данному показателю отмечаютя прежние тенденции, наиболее значимые различия отмечаютя в 5- группе с ожирением 3 степени (таблица).

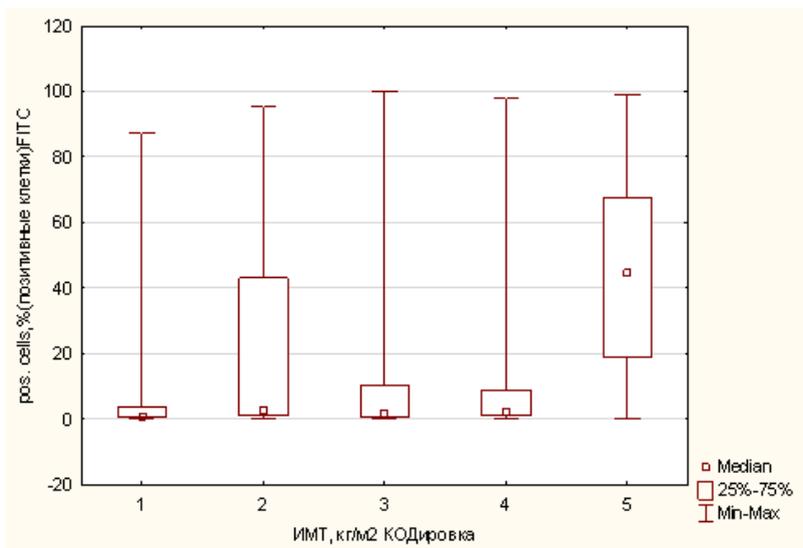


Рисунок 15 – Процент позитивных клеток по каналу FITC в зависимости от ИМТ, %

Таблица 16 – Различия между группами по показателю «Позитивные клетки» по FITC – каналу, %

Зависим.: pos. Cells,% (позитивные клетки) FITC	z' значения для множест. Сравнений; pos. Cells,%(позитивные клетки) FITC (Кр.Краскела-Уоллиса: $H(4, N=235)=48,77173$ $p=,0000$ )				
	1 группа ИМТ 18.5- 24.9 кг/м2	2 группа ИМТ 25.0- 29.9 кг/м2	3 группа ИМТ 30.0- 34.9 кг/м2	4 группа: ИМТ 35.0- 39.9 кг/м2	5 группа: ИМТ $\geq 40$ кг/м2
1 группа		1,776435	1,181112	0,896808	5,932831**
2 группа	1,776435		0,687566	0,938205	3,809459**
3 группа	1,181112	0,687566		0,277250	4,895081**
4 группа	0,896808	0,938205	0,277250		5,099579**
* - статистическая значимость на уровне $p \leq 0,05$ . ** - статистическая значимость на уровне $p \leq 0,01$ .					

## 6.2 Анализ повреждения ДНК лимфоцитов по каналу APC (репарация)

Таблица 17 – Повреждение ДНК лимфоцитов крови по каналу APC – репарация

Показатель	Выборка (235)	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]
Nucleiwithfoci, n (ядра с очагами разрывов) APC	48,00 [31,00; 71,00]	56,00 [41,00; 93,00]	43,00 [37,00; 58,00]	42,00 [28,00; 61,00]	47,50 [23,50; 71,50]	44,50 [30,50; 54,50]
Focioverall N (фокусы в целом) APC	76,00 [45,00; 132,00]	95,00 [63,00; 260,00]	70,00 [53,00; 84,00]	75,00 [37,00; 106,00]	81,00 [31,00; 132,00]	71,50 [43,50; 91,00]
Focidia, μm (диаметр разрывов) APC	0,55 [0,52; 0,58]	0,54 [0,52; 0,57]	0,55 [0,53; 0,58]	0,56 [0,53; 0,59]	0,55 [0,52; 0,58]	0,56 [0,52; 0,57]
FociIntmean, AU (среднее значение интенсивности свечения) APC	379,52 [313,31; 494,23]	426,61 [338,95; 570,84]	393,03 [346,04; 499,64]	317,80 [272,24;3 86,53]	369,29 [309,27; 446,25]	377,83 [324,46; 457,15]
Focimean, n (среднее кол-во разрывов на 1 клетку) APC	0,70 [0,40;1,10 ]	0,94 [0,58; 2,37]	0,64 [0,40; 1,04]	0,54 [0,32; 0,97]	0,68 [0,29; 1,01]	0,63 [0,33; 0,76]
pos. Cells, % (позитивные клетки) APC	42, 85 [28,00; 59,81]	50, 98 [37,27; 81,60]	39, 62 [29,23; 56,31]	38, 27 [24,13; 54,08]	43,57 [22,10; 56,39]	40,19 [24,96; 49,03]

Количество ядер с очагами разрывов по каналу APC в зависимости от ИМТ показал, что низкие значение репарации отмечается при ожирении (рисунок 16).

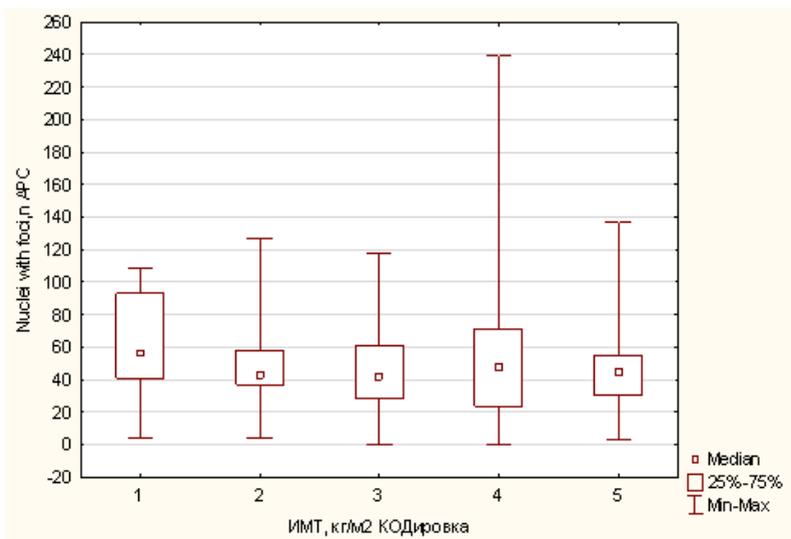


Рисунок 16 – Количество ядер с очагами разрывов по каналу APC в зависимости от ИМТ, n

Таблица 18 – Сравнение между группами по показателю «Ядра с очагами разрывов», z' значения

Зависим.: Nuclei with foci, n APC	z' значения для множест. Сравнений; Nuclei with foci, n APC (Кр.Краскела-Уоллиса: H ( 4, N= 235) =12,34579 p =,0150				
	1 группа ИМТ 18.5- 24.9 кг/м2	2 группа ИМТ 25.0- 29.9 кг/м2	3 группа ИМТ 30.0- 34.9 кг/м 2	4 группа: ИМТ 35.0- 39.9 кг/м2	5 группа: ИМТ ≥40 кг/м2
1 группа		2,221999	2,879416*	2,254968	2,739378
2 группа	2,221999		0,421988	0,078705	0,404429
3 группа	2,879416*	0,421988		0,525814	0,002310
4 группа	2,254968	0,078705	0,525814		0,502613

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

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

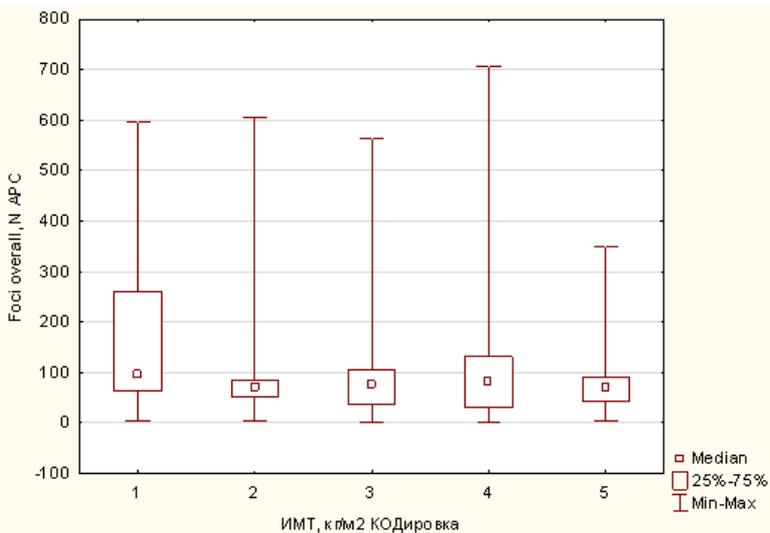


Рисунок 17 – Фокусы в целом по каналу APC в зависимости от ИМТ, n

Таблица 19 – Сравнение между группами по показателю «Фокусы в целом»

Зависим.: Foci overall, N APC	z' значения для множест. Сравнений; Foci overall, N APC Кр.Краскела-Уоллиса: $H(4, N=235) = 14,67195$ $p = 0,0054$				
	1 группа ИМТ 18.5- 24.9 кг/м2	2 группа ИМТ 25.0- 29.9 кг/м2	3 группа ИМТ 30.0- 34.9 кг/м 2	4 группа: ИМТ 35.0- 39.9 кг/м2	5 группа: ИМТ $\geq 40$ кг/м2
1 группа		2,644886	3,030881*	2,434351	2,981091*
2 группа	2,644886		0,159008	0,310973	0,236431
3 группа	3,030881*	0,159008		0,497264	0,088237
4 группа	2,434351	0,310973	0,497264		0,564359

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

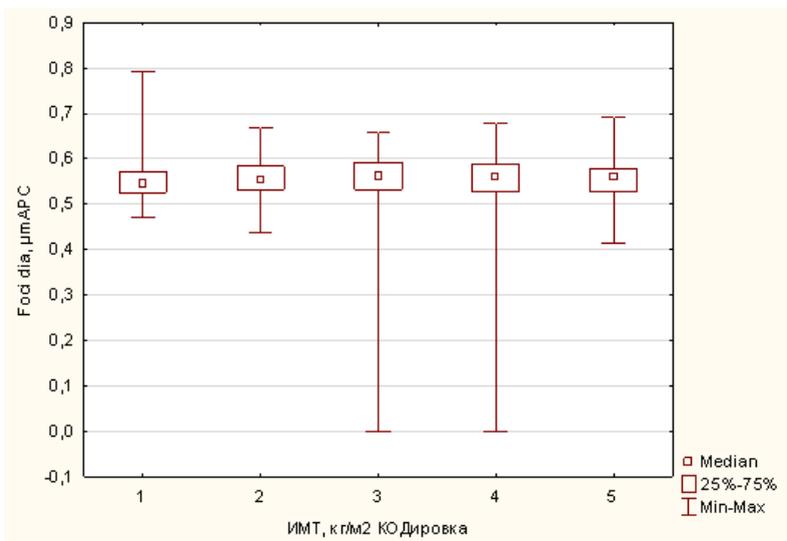


Рисунок 18 – Диаметр разрывов по каналу APC в зависимости от ИМТ,  $\mu\text{m}$

Таблица 20 – Сравнение между группами по показателю «Диаметр разрывов»,  $z'$  значения

	1 группа ИМТ 18.5- 24.9 кг/м2	2 группа ИМТ 25.0- 29.9 кг/м2	3 группа ИМТ 30.0- 34.9 кг/м 2	4 группа: ИМТ 35.0- 39.9 кг/м2	5 группа: ИМТ $\geq$ 40 кг/м2
1 группа		1,081747	1,809182	1,087061	1,111131
2 группа	1,081747		0,558116	0,047657	0,001983
3 группа	1,809182	0,558116		0,635423	0,568106
4 группа	1,087061	0,047657	0,635423		0,050728

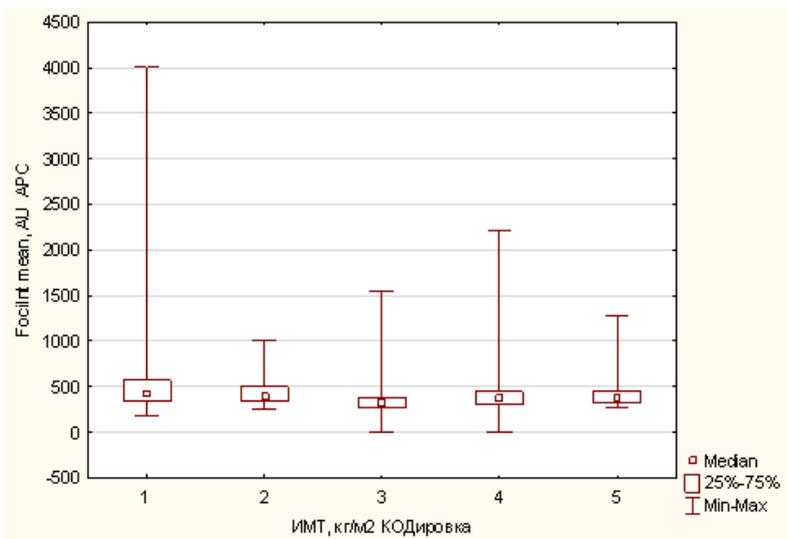


Рисунок 19 – Среднее значение интенсивности свечения по каналу APC в зависимости от ИМТ, AU

Таблица 21 – Сравнение между группами по показателю «Среднее значение интенсивности свечения», z' значения

	1 группа ИМТ 18.5- 24.9 кг/м2	2 группа ИМТ 25.0- 29.9 кг/м2	3 группа ИМТ 30.0- 34.9 кг/м 2	4 группа: ИМТ 35.0- 39.9 кг/м2	5 группа: ИМТ ≥40 кг/м2
1 группа		0,825929	4,849981**	2,246727	1,402343
2 группа	0,825929		3,428996**	1,196073	0,486805
3 группа	4,849981**	3,428996**		2,320796	2,987125*
4 группа	2,246727	1,196073	2,320796*		0,712947
* - статистическая значимость на уровне $p \leq 0,05$ .					
** - статистическая значимость на уровне $p \leq 0,01$ .					

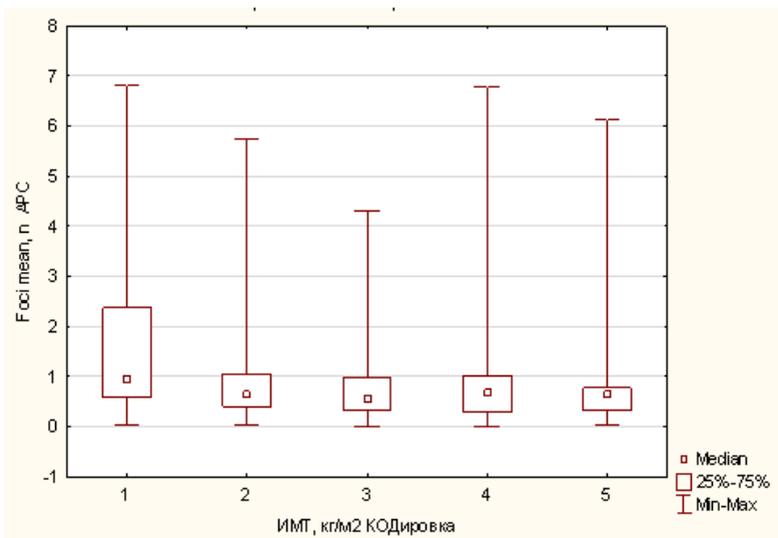


Рисунок 20 – Среднее количество разрывов на 1 клетку по каналу APC в зависимости от ИМТ, n

Таблица 22 – Сравнение между группами по показателю «Среднее количество разрывов на 1 клетку», z' значения

Зависим.: Foci mean, n APC	1 группа ИМТ 18.5- 24.9 кг/м2	2 группа ИМТ 25.0- 29.9 кг/м2	3 группа ИМТ 30.0- 34.9 кг/м 2	4 группа: ИМТ 35.0- 39.9 кг/м2	5 группа: ИМТ ≥40 кг/м2
1 группа		2,777756	3,344183**	3,043151*	3,671357**
2 группа	2,777756		0,306412	0,096630	0,721798
3 группа	3,344183**	0,306412		0,218284	0,452281
4 группа	3,043151*	0,096630	0,218284		0,654950

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

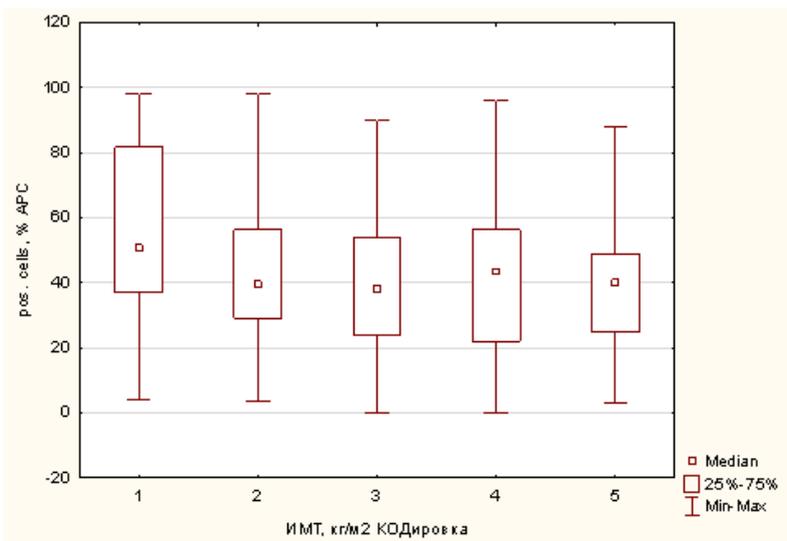


Рисунок 21 – Позитивные клетки по каналу APC в зависимости от ИМТ, %

Таблица 23 – Сравнение между группами по показателю «pos. cells», z' значения

Зависим.: pos. Cells, % APC	1 группа ИМТ 18.5- 24.9 кг/м2	2 группа ИМТ 25.0- 29.9 кг/м2	3 группа ИМТ 30.0- 34.9 кг/м 2	4 группа: ИМТ 35.0- 39.9 кг/м2	5 группа: ИМТ ≥40 кг/м2
1 группа		2,437709	3,134521**	2,813869*	3,553433**
2 группа	2,437709		0,441809	0,209422	0,923850
3 группа	3,134521**	0,441809		0,240206	0,528188
4 группа	2,813869*	0,209422	0,240206		0,750745

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

### 6.3 Влияние возраста и пола на повреждения ДНК лимфоцитов

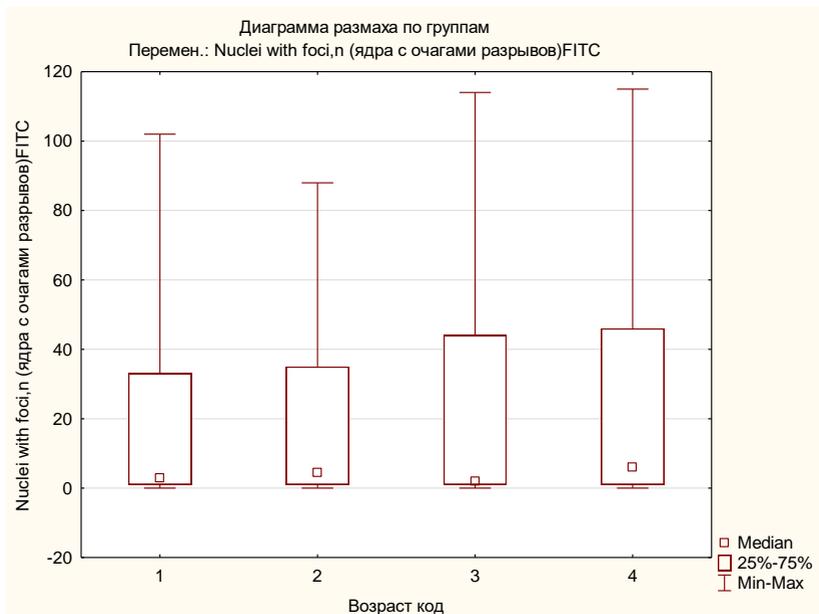


Рисунок 22 – Количество ядер с очагами разрывов по каналу FITC в зависимости от возраста

Таблица 23 – Различия между группами по показателю «Ядра с очагами разрывов» по FITC – каналу, (p – значение)

	1 группа 18-29 лет	2 группа 30-39 лет	3 группа 40-49 лет	4 группа 50 лет и выше
1 группа		0,255373	0,460067	0,907876
2 группа	0,255373		0,686228	0,595693
3 группа	0,460067	0,686228		1,352593
4 группа	0,907876	0,595693	1,352593	

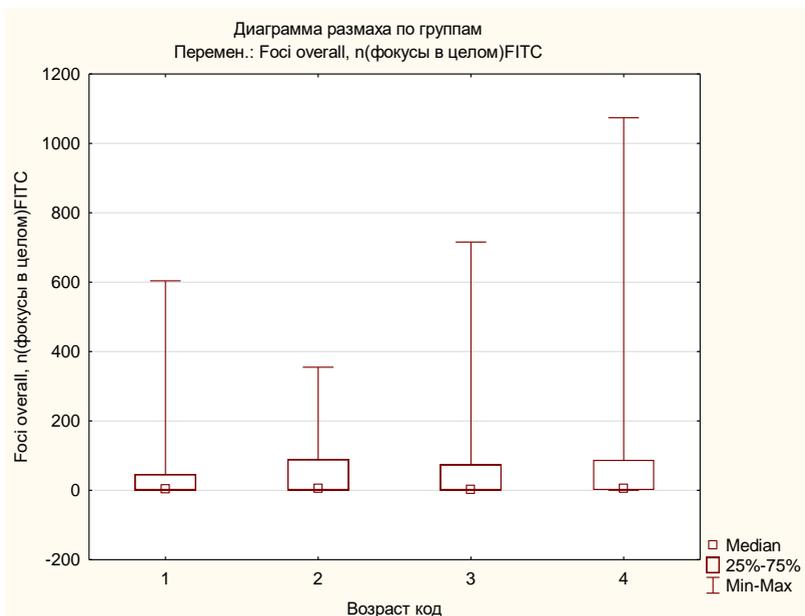


Рисунок 23 – Количество фокусов в целом по каналу FITC в зависимости от возраста, n

Таблица 24 – Различия между группами по показателю «Фокусы в целом» по FITC – каналу, (p – значение)

	1 группа 18-29 лет	2 группа 30-39 лет	3 группа 40-49 лет	4 группа 50 лет и выше
1 группа		0,259898	0,711478	0,766918
2 группа	0,259898		0,929978	0,457693
3 группа	0,711478	0,929978		1,475640
4 группа	0,766918	0,457693	1,475640	

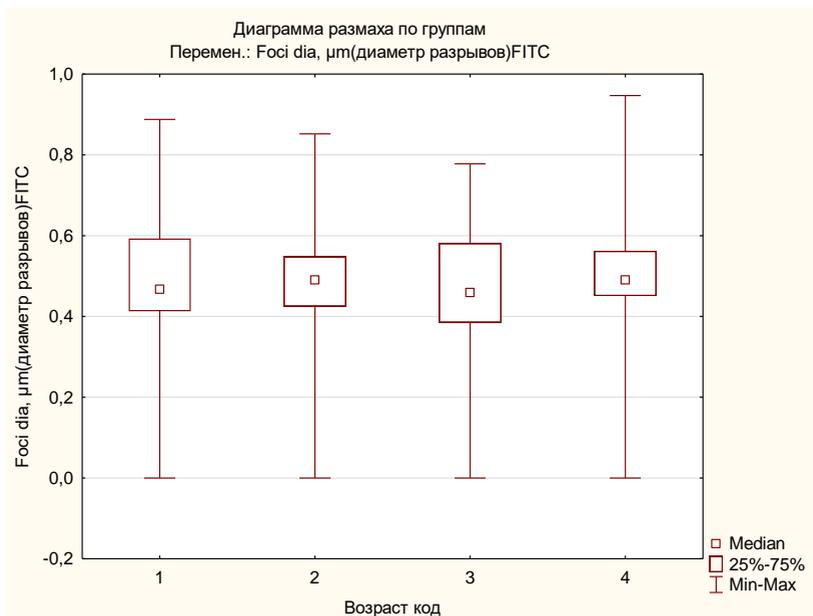


Рисунок 24 – Диаметр разрывов по каналу FITC в зависимости от возраста, μm

Таблица 25 – Различия между группами по показателю «Диаметр разрывов» по FITC – каналу (p – значение)

	1 группа 18-29 лет	2 группа 30-39 лет	3 группа 40-49 лет	4 группа 50 лет и выше
1 группа		0,243365	0,384126	1,092751
2 группа	0,243365		0,602257	0,782947
3 группа	0,384126	0,602257		1,453038
4 группа	1,092751	0,782947	1,453038	

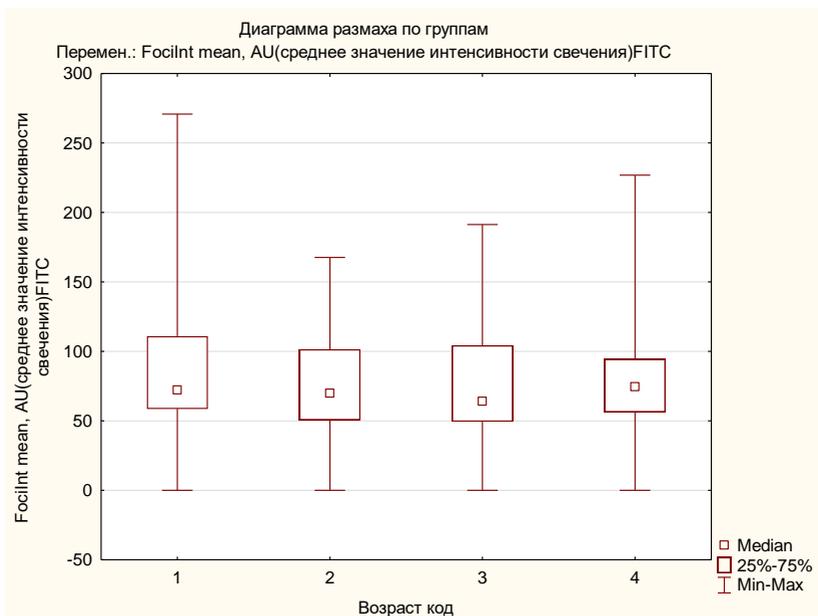


Рисунок 25 – Среднее значение интенсивности свечения по каналу FITC в зависимости от возраста, AU

Таблица 26 – Различия между группами по показателю «Среднее значение интенсивности свечения» по FITC – каналу, (p – значение)

	1 группа 18-29 лет	2 группа 30-39 лет	3 группа 40-49 лет	4 группа 50 лет и выше
1 группа		0,990220	1,152688	0,751459
2 группа	0,990220		0,134880	0,309366
3 группа	1,152688	0,134880		0,462431
4 группа	0,751459	0,309366	0,462431	

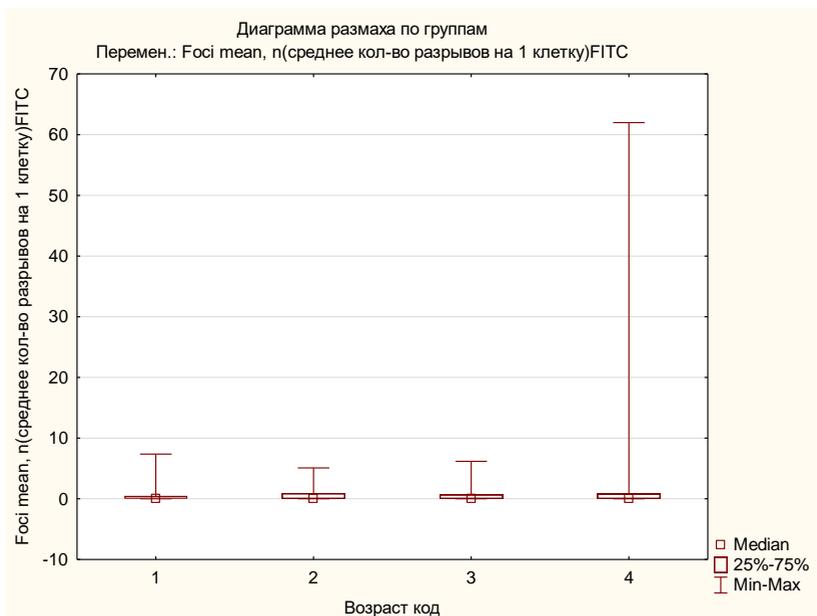
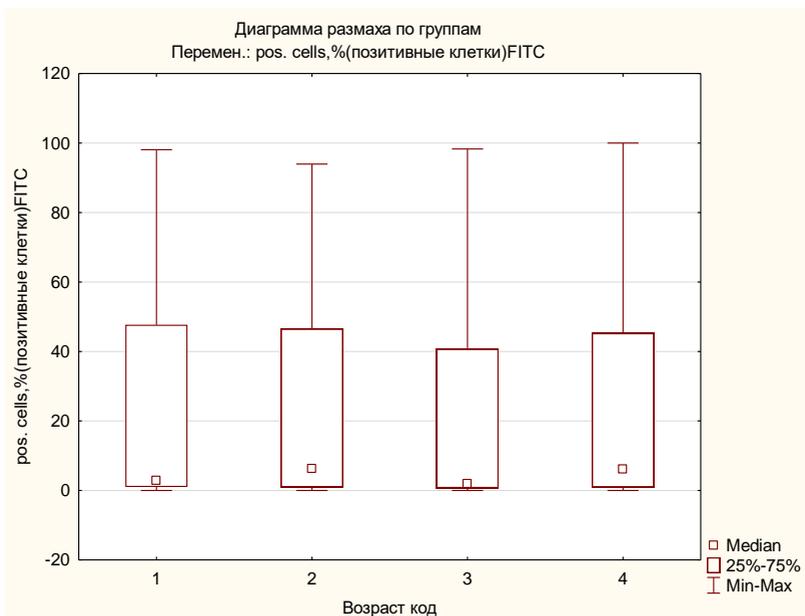


Рисунок 26 – Среднее количество разрывов на 1 клетку по каналу FITC в зависимости от возраста, n

Таблица 27 – Различия между группами по показателю «Среднее количество разрывов на 1 клетку» по FITC – каналу, (p – значение)

	1 группа 18-29 лет	2 группа 30-39 лет	3 группа 40-49 лет	4 группа 50 лет и выше
1 группа		0,312508	0,900763	0,814740
2 группа	0,312508		1,161321	0,448728
3 группа	0,900763	1,161321		1,717158
4 группа	0,814740	0,448728	1,717158	



*Рисунок 27 – Процент позитивных клеток по каналу FITC в зависимости от возраста, %*

Таблица 28 – Различия между группами по показателю «Позитивные клетки» по FITC – каналу, (p – значение)

	1 группа 18-29 лет	2 группа 30-39 лет	3 группа 40-49 лет	4 группа 50 лет и выше
1 группа		0,220726	0,774274	0,731211
2 группа	0,220726		0,951686	0,464275
3 группа	0,774274	0,951686		1,505892
4 группа	0,731211	0,464275	1,505892	

Анализ повреждений ДНК лимфоцитов крови в зависимости от пола показал, что диаметр разрывов клеток не выявил значимых различий между женщинами и мужчинами ( $z=0,06$ ;  $p=0,95$ ). Медиана показателя (Me [LQ; UQ]) у мужчин составила 0,48 [0,413; 0,609]  $\mu\text{m}$ , у женщин – 0,49 [0,429; 0,544]  $\mu\text{m}$ .

Количество разрывов на клетку у женщин значительно выше, чем у мужчин ( $z=-2,66$ ;  $p=0.004$ ). Медиана показателя «Среднее количество разрывов на клетку» составила у мужчин 0,02 [0,009; 0,404], женщин – 0,10 [0,010; 1,008].

Таблица 29 – Н различия по полу – критерий Манна-Уитни

Переменные	U критерий Манна-Уитни по переменной – пчол Отмеченные критерии значимы на уровне $p < 0,05000$				
	U	Z	p-уров.	Zскамп.	p-уров.
Nuclei with foci, n (ядра с очагами разрывов) FITC	5085,000	<b>-2,39065</b>	<b>0,016819</b>	<b>-2,40439</b>	<b>0,016200</b>
Foci overall, n (фокусы в целом) FITC	4986,000	<b>-2,58995</b>	<b>0,009599</b>	<b>-2,60312</b>	<b>0,009238</b>
Foci dia, $\mu\text{m}$ (диаметр разрывов) FITC	5592,500	1,36896	0,171013	1,37002	0,170682
FocInt mean, AU (среднее значение интенсивности свечения) FITC	5876,000	-0,79822	0,424741	-0,79883	0,424390
Foci mean, n (среднее кол-во разрывов на 1 клетку) FITC	4948,50	<b>-2,66545</b>	<b>0,007689</b>	<b>-2,66833</b>	<b>0,007623</b>
pos. Cells,% (позитивные клетки) FITC	5046,500	<b>-2,46816</b>	<b>0,013582</b>	<b>-2,47006</b>	<b>0,013510</b>
Nuclei with foci,n APC	6127,000	-0,29292	0,769586	-0,29296	0,769555
Foci overall, N APC	5916,500	-0,71669	0,473565	-0,71672	0,473548
Foci dia, $\mu\text{m}$ APC	5380,000	1,79676	0,072375	1,79690	0,072353
FocInt mean, AU APC	6006,500	-0,53551	0,592301	-0,53551	0,592301
Foci mean, n APC	5705,000	-1,14248	0,253256	-1,14248	0,253254
pos. Cells, % APC	5840,000	-0,87070	0,383919	-0,87070	0,383917

## **7. ФОРМИРОВАНИЕ РИСКОВЫХ КЛАССОВ РАЗВИТИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК ПРИ ОЖИРЕНИИ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЕ ТЕЛА (собственные данные)**

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

В таблице 30 представлена оценка факторов риска к целевой переменной «Клетки с очагами разрывов»

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

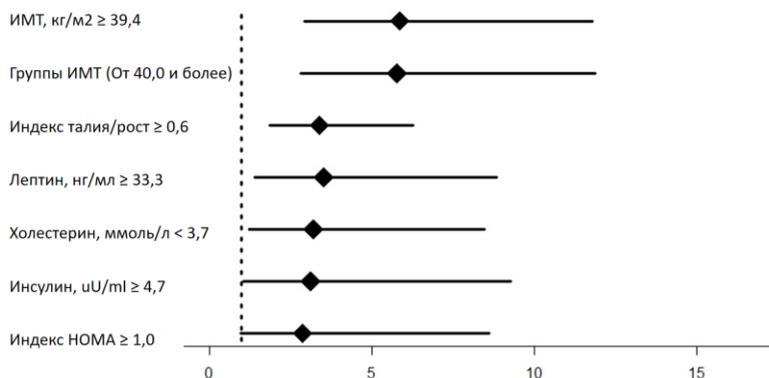
Факторами риска роста параметра «Клетки с очагами разрывов» являются:  $ИМТ \geq 39,4$  – ожирение 2 степени, от 40,0 и более – ожирение 3 степени и индекс талия/рост  $\geq 0,6$ . Присутствие одного из выделенных трех ключевых факторов приводит к риску увеличения «Клеток с очагами разрывов» более чем 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 30 – 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%)	2 (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; 28,1)%	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/бедренный <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



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

Рисунок 28 – Отношение шансов статистически значимых факторов, влияющих на целевой показатель – «Клетки с очагами разрывов»

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

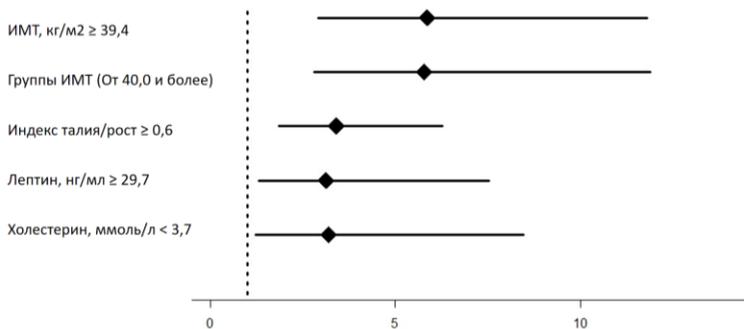
Для показателя «Среднее количество разрывов на одну клетку» тремя ключевыми статистически значимыми факторами развития риска являются «ИМТ, кг/м<sup>2</sup> ≥ 39,4», «Группы ИМТ (От 40,0 и более – 3 степень ожирения)» и «Индекс талия/рост ≥ 0,6» с уровнями абсолютного риска показателя «Среднее количество 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 32 дана оценка факторов риска к целевой переменной «Диаметр разрывов клеток».

Таблица 31 – 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 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 ≥ 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
HbA1C-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



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

Рисунок 29 – Отношение шансов статистически значимых факторов, влияющих на целевой показатель «Среднее количество разрывов на одну клетку»

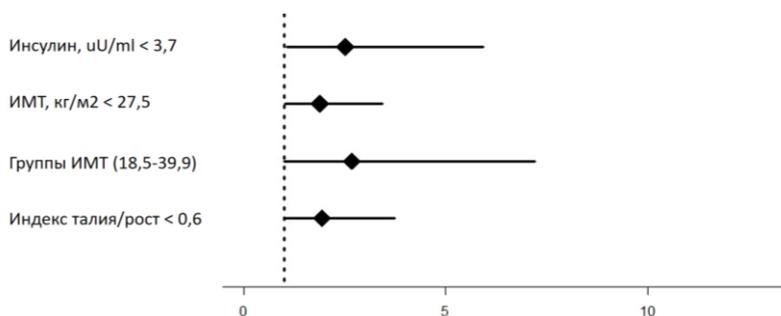
Согласно таблице 32, можно сделать вывод о том, что достоверное значение представляют только 4 из 15 представленных факторов. При этом основными значимыми факторами рисков от 30,2% до 44% определены «Инсулин, uU/ml <3,7» и «ИМТ, кг/м<sup>2</sup> < 27,5».

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.

Нами изучены факторы влияния на репарацию ДНК. В таблице 33 дана оценка факторов риска к целевой переменной «Клетки с очагами разрывов».

Таблица 32 – Основные факторы влияния на целевой показатель «Диаметр разрывов клеток»

Фактор	«Диаметр разрывов клеток»: частота (риск, %)		Изменение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень Р
	Фактор: Нет	Фактор: Есть			
Инсулин, $\mu\text{U/ml} < 23,7$	45 (23,8%)	11 (44,0%)	20,2 (-0,2; 40,6)%	1,85 (1,11; 3,08)	0,0309
ИМТ, $\text{кг/м}^2 < 27,5$	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, 30,0-34,9, 35,0-39,9)	5 (12,5%)	54 (27,7%)	15,2 (3,2; 27,2)%	2,22 (0,95; 5,19)	0,0435
Индекссталия/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, $\text{нг/мл} < 18,3$	11 (20,0%)	19 (35,2%)	15,2 (-1,4; 31,7)%	1,76 (0,93; 3,34)	0,0759
ЛПНП, $\text{ммоль/л} < 3,3$	20 (20,6%)	27 (31,4%)	10,8 (-1,9; 23,5)%	1,52 (0,92; 2,51)	0,0958
Триглицериды, $\text{ммоль/л} < 1,2$	23 (21,5%)	24 (31,6%)	10,1 (-2,9; 23,1)%	1,47 (0,90; 2,40)	0,1239
HbA1C-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
Индекссталия/бедр $< 0,9$	30 (21,7%)	29 (29,9%)	8,2 (-3,3; 19,6)%	1,38 (0,89; 2,13)	0,1556
ЛПВП, $\text{ммоль/л} < 1,0$	33 (23,2%)	14 (34,1%)	10,9 (-5,2; 27,0)%	1,47 (0,87; 2,47)	0,1591
Холестерин, $\text{ммоль/л} < 4,6$	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, $\text{ммоль/л} < 5,5$	19 (22,4%)	37 (28,7%)	6,3 (-5,5; 18,1)%	1,28 (0,79; 2,08)	0,3027



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

Рисунок 30 – Отношение шансов статистически значимых факторов, влияющих на целевой показатель «Диаметр разрывов клеток»

На рисунке 30 графически представлено отношение шансов статистически значимых факторов, влияющих на целевой показатель «диаметр разрывов клеток».

На основании таблицы 33 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 31 графически представлено отношение шансов статистически значимых факторов, влияющих на целевой показатель – клетки с очагами разрывов.

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.

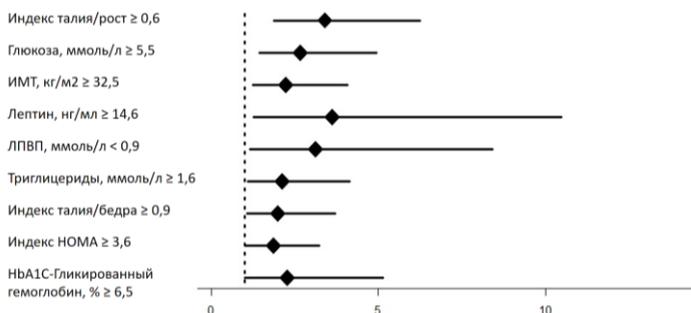
Однофакторное прогнозирование показателя – «Диаметр разрывов» по каналу репарации

В данном разделе дана оценка факторов риска к целевой переменной «Диаметр разрывов» (таблица 34).

На основании таблицы 34, можно сделать вывод о том, что на этот показатель влияют: «HbA1C-Гликированный гемоглобин %  $\geq 5,9$ » - уровень рисков до 24,6%, ЛПНП, ммоль/л  $\geq 3,4$  уровень риска до 23,1%.

Таблице 33 – Основные факторы влияния на целевой показатель «Клетки с очагами разрывов».

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



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

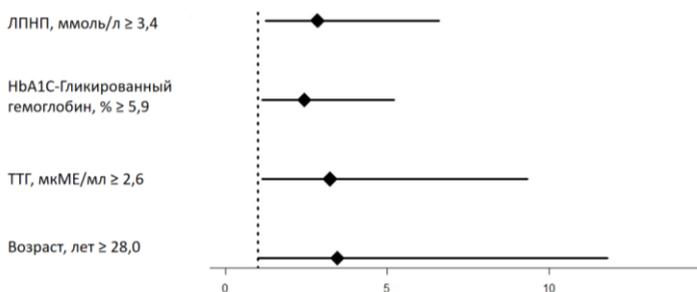
Рисунок 31 – Отношение шансов статистически значимых факторов, влияющих на целевой показатель «Клетки с очагами разрывов»

Таблица 34 – Основные факторы влияния на целевой показатель «Диаметр разрывов»

Фактор	диаметр разрывов: частота (риск, %)		Изменение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень P
	Фактор: Нет	Фактор: Есть			
ЛПНП, ммоль/л ≥ 3,4	10 (9,5%)	18 (23,1%)	13,6 (2,6; 24,5)%	2,42 (1,18; 4,95)	0,0118
HbA1C-Гликированный гемоглобин, % ≥ 5,9	17 (11,8%)	16 (24,6%)	12,8 (1,1; 24,5)%	2,09 (1,13; 3,86)	0,0187
Возраст, лет ≥ 28,0	3 (5,8%)	32 (17,5%)	11,7 (3,3; 20,1)%	3,0 (0,97; 9,50)	0,0362
ИМТ, кг/м2 ≥ 20,1	0 (0,0%)	35 (16,3%)	16,3	-	0,0505
Глюкоза, ммоль/л ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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, $\mu\text{U/ml} \geq 11,2$	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 рисунке 32 графически представлено отношение шансов статистически значимых факторов, влияющих на целевой показатель «Диаметр разрывов».



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

Рисунок 32 – Отношение шансов статистически значимых факторов, влияющих на целевой показатель «Диаметр разрывов»

По результатам однофакторного анализа для показателя «Диаметр разрывов» 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 35).

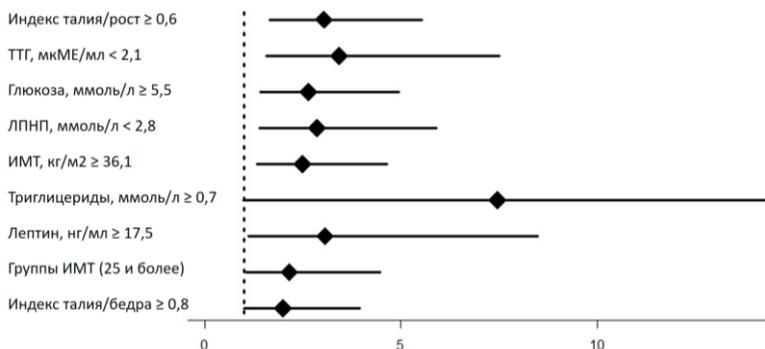
На основании таблицы 35 можно сделать вывод о том, что на этот показатель влияют с повышением уровней рисков от 38,5% до 43,2% : «Индекс талия/рост  $\geq 0,6$ », и «Глюкоза, ммоль/л  $\geq 5,5$ ».

Таблица 35 – Основные факторы влияния на целевой показатель «Среднее количество разрывов на одну клетку».

Фактор	Среднее количество разрывов на одну клетку: частота (риск, %)		Изменение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень Р
	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, 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, 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 рисунке 33 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 33 – Отношение шансов статистически значимых факторов, влияющих на целевой показатель «Среднее количество разрывов на одну клетку».

По результатам анализа рисков целевого показателя «Среднее количество разрывов на одну клетку» 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 2,0 раза.

*Формирование рисков классификации 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 34 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».

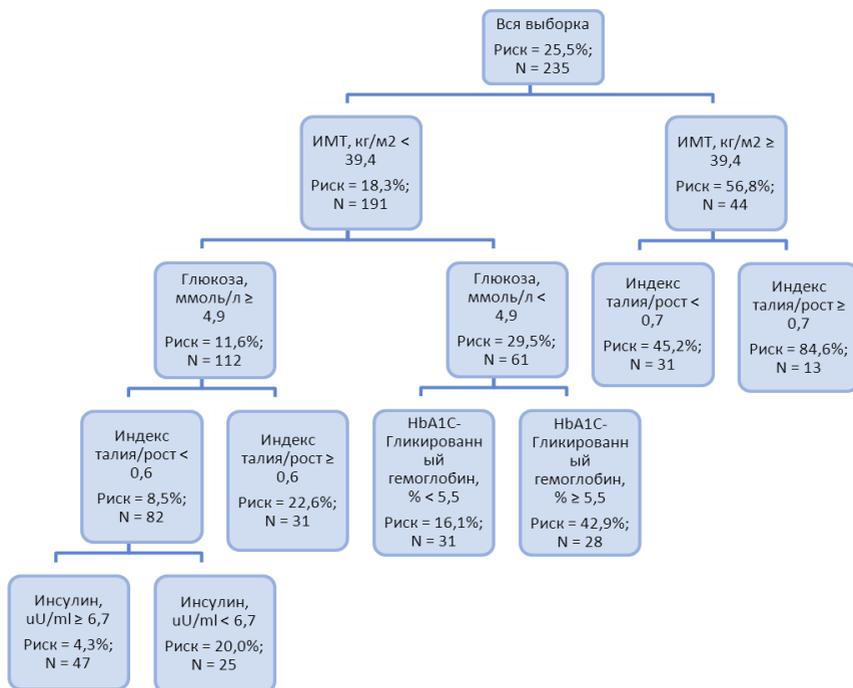


Рисунок 34 – Дерево решений для «Клетки с очагами разрывов».

В результате полученных данных было выделено 7 рискованных классов. Значимым классом с объемом группы в 47 наблюдений и уровнем риска в 4,3% определена следующая взаимосвязь факторов: «ИМТ < 39,4», «Глюкоза ≥ 4,9», «Индекс талия/рост < 0,6» и «Инсулин ≥ 6,7».

Таблица 36 – Рисковые классы для целевого показателя «Клетки с очагами разрывов».

Определение класса	Риск, %
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ≥ 39,4, Индекс талия/рост ≥ 0,7	84,6%
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ≥ 39,4, Индекс талия/рост <0,7	45,2%
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> <39,4, Глюкоза, ммоль/л <4,9, HbA1C-Гликированный гемоглобин, % ≥ 5,5	42,9%
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> <39,4, Глюкоза, ммоль/л ≥ 4,9, Индекс талия/рост ≥ 0,6	22,6%
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> <39,4, Глюкоза, ммоль/л ≥ 4,9, Индекс талия/рост <0,6, Инсулин, uU/ml <6,7	20,0%
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> <39,4, Глюкоза, ммоль/л <4,9, HbA1C-Гликированный гемоглобин, % <5,5	16,1%
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> <39,4, Глюкоза, ммоль/л ≥ 4,9, Индекс талия/рост <0,6, Инсулин, uU/ml ≥ 6,7	4,3%

На рисунке 35 и в таблице 37 приведены результаты ROC – анализа и другие параметры построенной модели. AuROC равное 0,75, что говорит о среднем качестве полученной модели.

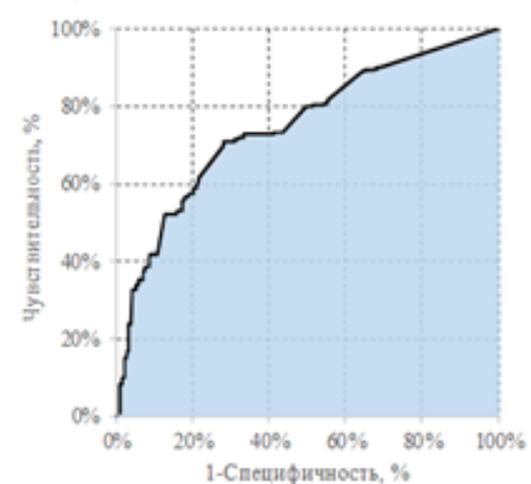


Рисунок 35 – ROC-кривая для целевого показателя «Клетки с очагами разрывов»

Таблица 37 – 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%

Таким образом, на основе метода дерева решений 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  $\geq 0,7$ ».

*Определение рискованных 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 36.

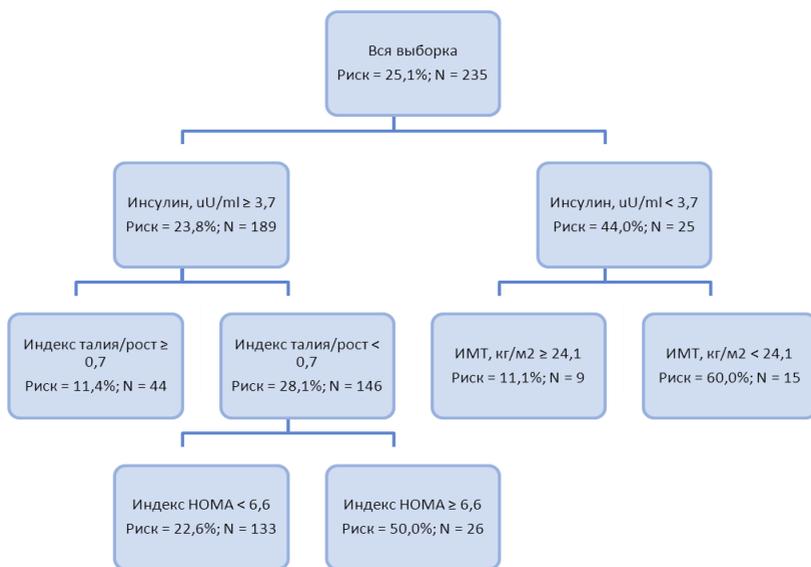


Рисунок 36 – Дерево решений для показателя «Диаметр разрывов»

На основе метода дерева решений было выделено 4 рискованных классов (таблица 29). 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 38 – Рисковые классы пациентов для целевого показателя «Диаметр разрывов».

Определение класса	Доля класса, %	Риск, %
Инсулин, $uU/ml < 3,7$ и ИМТ, $кг/м^2 < 24,1$	6,6%	60,0%
Инсулин, $uU/ml \geq 3,7$ и Индекс талия/рост $< 0,7$ и Индекс НОМА $\geq 6,6$	11,5%	50,0%
Инсулин, $uU/ml \geq 3,7$ и Индекс талия/рост $< 0,7$ и Индекс НОМА $< 6,6$	58,6%	22,6%
Инсулин, $uU/ml \geq 3,7$ и Индекс талия/рост $\geq 0,7$	19,4%	11,4%

На рисунке 37 и в таблице 39 приведены результаты ROC – анализа и другие параметры построенной модели. AuROC равно 0,76, что говорит о среднем качестве полученной модели.

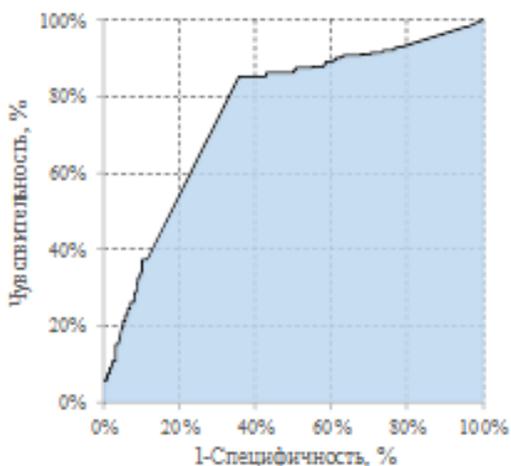


Рисунок 37 – ROC-кривая для целевого показателя «диаметр разрывов»

Определение рискованных 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/бедр», «Глюкоза, ммоль/л» и «HbA1C-Гликированный гемоглобин, %» приведена на рисунке 38.

Таблица 39 – 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

На основе метода дерева решений было выделено 5 рисковых классов (таблица 31). Значимым классом и уровнем риска в 80% является комбинация факторов: «ИМТ, кг/м<sup>2</sup>  $\geq$  39,4» и «HbA1C-Гликированный гемоглобин, %  $>$  5,6». Уровень риска в 3,2% определяется при комбинации факторов: «ИМТ  $<$  39,4», «ЛПНП  $<$  4,1», «Холестерин  $\geq$  3,6», «Индекс талия/бедр  $\geq$  0,8» и «Глюкоза  $\geq$  4,9».

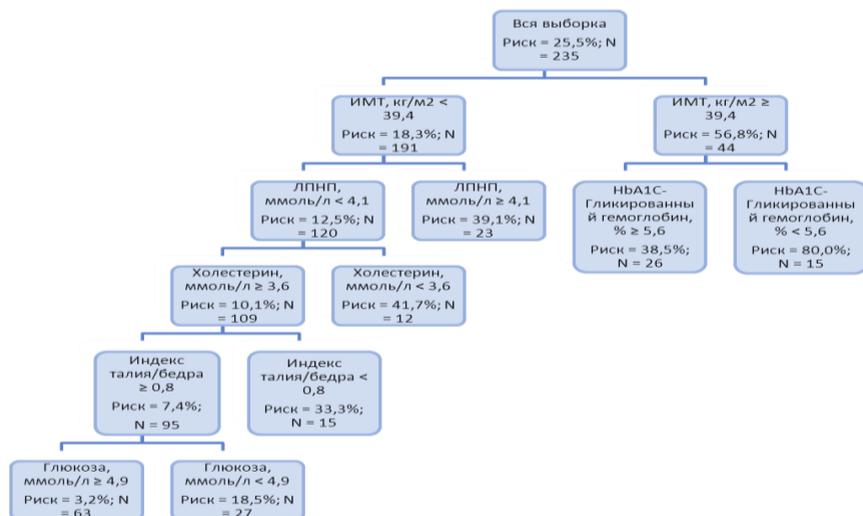


Рисунок 38 – Дерево решений «Среднее количество разрывов на одну клетку»

Таблица 40 – Рисковые классы для целевого показателя «Среднее количество разрывов на одну клетку»

Определение класса	Доля класса, %	Риск, %
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ≥ 39,4 и НбА1С-Гликированный гемоглобин, % >5,6	8,3%	80,0%
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> < 39,4 и ЛПНП, ммоль/л < 4,1 и Холестерин, ммоль/л < 3,6	6,6%	41,7%
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> < 39,4 и ЛПНП, ммоль/л ≥ 4,1	12,7%	39,1%
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ≥ 39,4 и НбА1С-Гликированный гемоглобин, % ≥ 5,6	14,4%	38,5%
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> < 39,4 и ЛПНП, ммоль/л < 4,1 и Холестерин, ммоль/л ≥ 3,6 и Индекс талия/бедр $\geq 0,8$ и Глюкоза, ммоль/л $\geq 4,9$	34,8%	3,2%

Ниже на рисунке 39 и в таблице 41 приведены результаты ROC – анализа и другие параметры построенной модели. AuROC равное 0,76, что говорит о среднем качестве полученной модели. Прогнозное качество построенной модели имеет средний уровень.

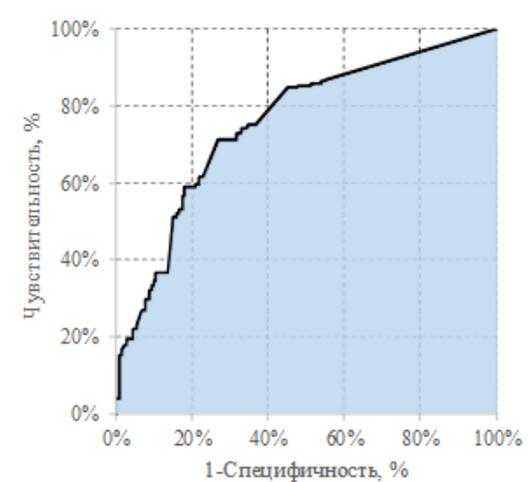


Рисунок 39 – ROC-кривая для целевого показателя «среднее количество разрывов на одну клетку»

Таблица 41 – 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%

*Определение классов развития показателей репарации ДНК.*

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

Диаграмма дерева – решений для показателя «клетки с репарацией» на основе комбинации пяти факторов: «Индекс талия/рост», «Холестерин», «ЛПНП», «Индекс НОМА» и «ИМТ» приведена на рисунке 40.

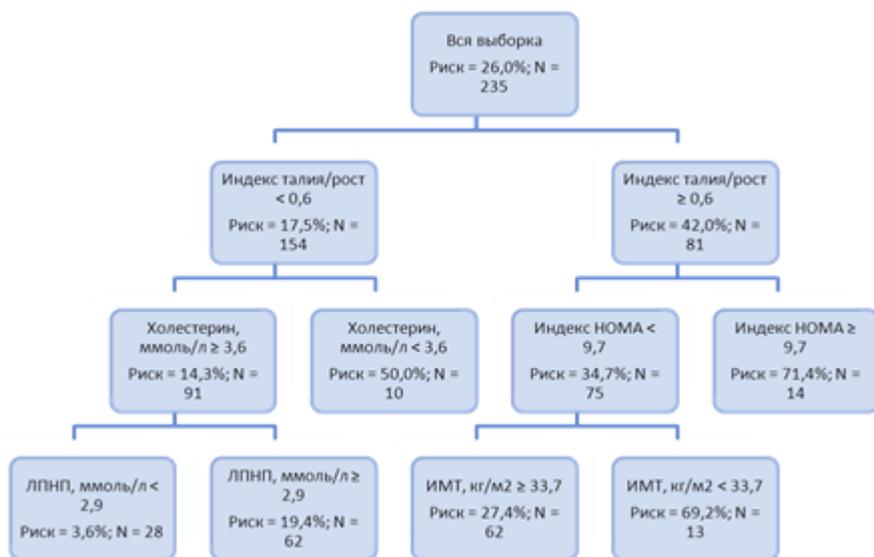


Рисунок 40 – Дерево решений для показателя «клетки с репарацией» по каналу репарации

На основе метода дерева решений было выделено 6 классов (таблица 33). 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 42 – Классы для целевого показателя «Клетки с репарацией» по каналу репарации

Определение классов	Доля класса, %	Риск, %
Индекс талия/рост $\geq 0,6$ и Индекс НОМА $\geq 9,7$	7,4%	71,4%
Индекс талия/рост $\geq 0,6$ и Индекс НОМА $< 9,7$ и ИМТ, кг/м <sup>2</sup> $< 33,7$	6,9%	69,2%
Индекс талия/рост $< 0,6$ и Холестерин, ммоль/л $< 3,6$	5,3%	50,0%
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%
Индекс талия/рост $< 0,6$ и Холестерин, ммоль/л $\geq 3,6$ и ЛПНП, ммоль/л $\geq 2,9$	32,8%	19,4%
Индекс талия/рост $< 0,6$ и Холестерин, ммоль/л $\geq 3,6$ и ЛПНП, ммоль/л $< 2,9$	14,8%	3,6%

На рисунке 41 и в таблице 43 приведены результаты ROC – анализа и другие параметры построенной модели. AuROC равно 0,75, что говорит о среднем качестве полученной модели.

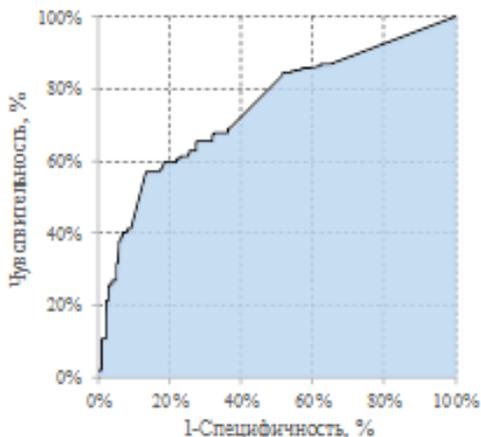


Рисунок 41 – ROC-кривая для целевого показателя «Клетки с репарацией» по каналу репарации

Таблица 43 – Прогностические показатели качества дерева-решений для целевого показателя «клетки с репарацией» по каналу репарации

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

*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 42.

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  $\geq 1,2$ ».

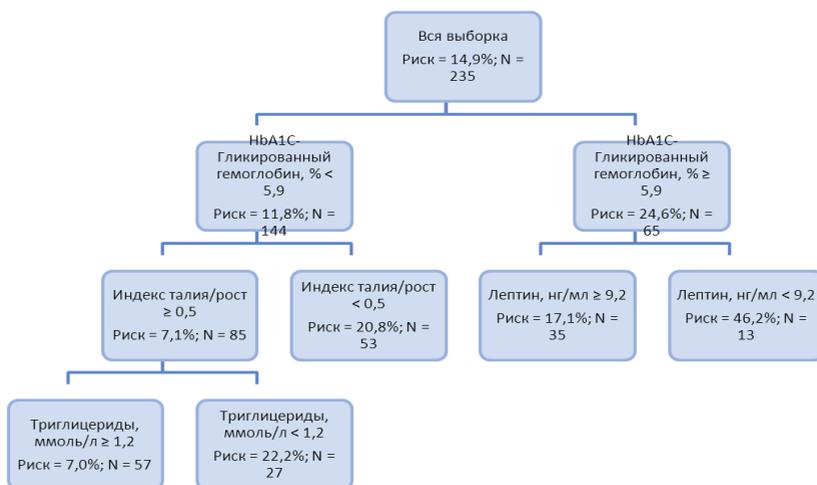


Рисунок 42 – Дерево решений для показателя «диаметр клеток» по каналу репарации

Таблица 44 – Классы для целевого показателя «диаметр клеток» по каналу репарации

Определение класса	Доля класса, %	Риск, %
HbA1C-Гликированный гемоглобин, % $\geq 5,9$ & Лептин, нг/мл $< 9,2$	7,0%	46,2%
HbA1C-Гликированный гемоглобин, % $< 5,9$ & Индекс талия/рост $\geq 0,5$ & Триглицериды, ммоль/л $< 1,2$	14,6%	22,2%
HbA1C-Гликированный гемоглобин, % $< 5,9$ & Индекс талия/рост $< 0,5$	28,6%	20,8%
HbA1C-Гликированный гемоглобин, % $\geq 5,9$ & Лептин, нг/мл $\geq 9,2$	18,9%	17,1%
HbA1C-Гликированный гемоглобин, % $< 5,9$ & Индекс талия/рост $\geq 0,5$ & Триглицериды, ммоль/л $\geq 1,2$	30,8%	7,0%

Ниже на рисунке 43 и в таблице 45 приведены результаты ROC-анализа и прогнозные показатели качества построенного дерева-решений для целевого показателя «диаметр клеток» по каналу репарации.

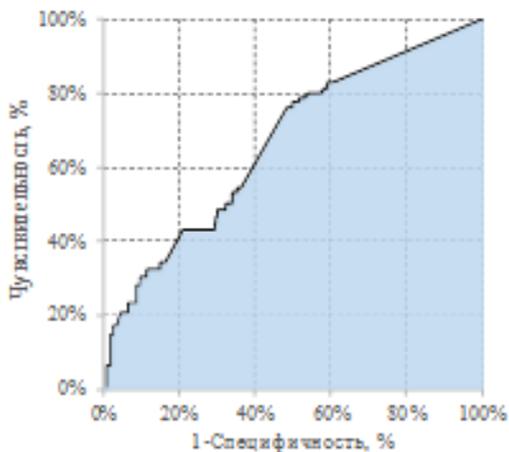


Рисунок 44 – ROC-кривая для целевого показателя «диаметр клеток» по каналу репарации

Таблица 45 – 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%

На рисунке 44 и в таблице 45 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 репараций на одну клетку» по каналу репарации*

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

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

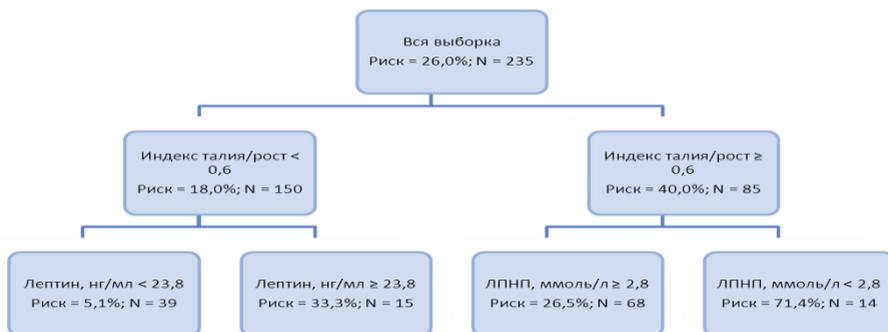


Рисунок 45 – Дерево классификации для показателя «среднее количество репараций на одну клетку» по каналу репарации

Таблица 46 – Классы для целевого показателя «среднее количество репараций на одну клетку» по каналу репарации

Определение класса	Доля класса, %	Риск, %
Индекс талия/рост $\geq 0,6$ и ЛПНП, ммоль/л $< 2,8$	10,9%	71,4%
Индекс талия/рост $\geq 0,6$ и ЛПНП, ммоль/л $\geq 2,8$	11,7%	60,0%
Индекс талия/рост $< 0,6$ и Лептин, нг/мл $\geq 23,8$	11,7%	33,3%
Индекс талия/рост $\geq 0,6$ и ЛПНП, ммоль/л $\geq 2,8$	35,2%	15,6%
Индекс талия/рост $< 0,6$ и Лептин, нг/мл $< 23,8$	30,5%	5,1%

Ниже на рисунке 46 и в таблице 47 представлены результаты ROC-анализа и прогнозные показатели качества, построенного дерева-решений для целевого показателя «среднее количество репараций на одну клетку» по каналу репарации.

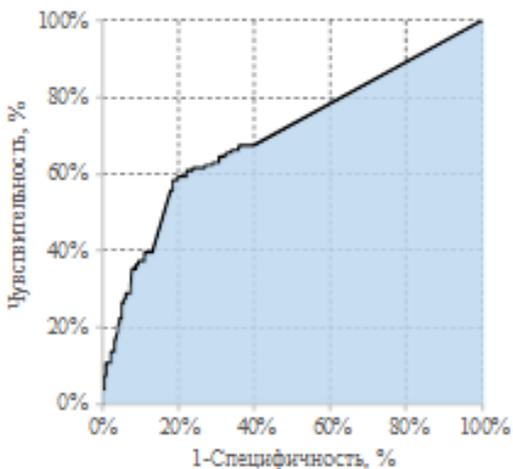


Рисунок 46 – ROC-кривая для целевого показателя – Среднее количество репараций на одну клетку» по каналу репарации

Таблица 47 – Прогностические показатели дерева-решений для целевого показателя - «среднее количество репараций на одну клетку» по каналу репарации

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

На рисунке 46 и таблице 47 приведены результаты ROC – анализа и другие параметры построенной модели. AuROC равно 0,70, что говорит о низком уровне полученной модели.

## **8. РАСЧЕТ И АНАЛИЗ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ЧАСТОТЫ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

Генетическая этиология ожирения показана во многих научных исследованиях, но полученные результаты не были воспроизведены во всех изученных популяциях, что позволяет предположить наличие этнических различий в основе изменчивости, наблюдаемой в ассоциативных исследованиях.

Наибольшие успехи в поиске кандидатных генов предрасположенности к мультифакторным заболеваниям, каковым является ожирение, связаны с технологией широкомасштабного генотипирования Genome-wide association study (далее GWAS) с использованием сотен тысяч и миллионов SNPs. С развитием современных технологий GWAS, последние версии коммерчески доступных платформ генотипирования позволяют одновременно анализировать более 3 миллионов SNP во всем геноме в одном эксперименте. Текущие версии коммерческих платформ от Affymetrix и Illumina включают более 900 000 SNP (Global-Wide Human SNP Array 6.0) и 4,3 миллиона SNP (HumanOmni5-Quad BeadChip), соответственно. Недавно выпущенная глобальная платформа, названная Affymetrix Axiom Genome-Wide ASI 1 Array, имеет набор зондов для SNP (включая редкие и распространенные варианты), которые оптимизированы для азиатских групп населения.

Многочисленные однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism – далее SNPs) возможных генов кандидатов депонированы в публичных базах данных (например, Национальный центр информации по биотехнологии (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.) Ensembl (<http://asia.ensembl.org/index.html>), базах данных генотипов и фенотипов ([www.ncbi.nlm.nih.gov/gap](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gap)), в Национальном каталоге исследований генома человека (NHGRI) ([www.genome.gov](http://www.genome.gov)), в международных проектах по изучению SNP, таких как: проект генома человека, проект HarMap (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html.en>) и проект 1000 геномов ([www.1000genomes.org](http://www.1000genomes.org)).

### **Материалы и методы.**

Материалом исследования послужила ДНК, выделенная из периферической крови рекрутируемых группы популяционного контроля, которая представлена 1700 условно здоровыми лицами казахской

национальности. ДНК рекрутируемых хранится в биобанке «Мирас», который был создан в рамках проекта «Генетические исследования преэклампсии в популяциях Центральной Азии и Европы» InterPregGen 7 рамочной программы Европейской Комиссии по Грантовому соглашению №. 282540.

Биобанк ДНК «Мирас» предназначен для хранения образцов ДНК, содержит геномную и клиническую информацию о более, чем 10000 рекрутируемых индивидуумов казахской национальности. Все обследуемые были проконсультированы о целях выполняемого проекта и подписали информированное согласие в его участии. Критерии для отбора в группу популяционного контроля являлись: этническая принадлежность – казахи, включая дедушек и бабушек; возраст 18 лет и старше; дееспособность субъекта принять самостоятельное решение о согласии участия в проекте. Критерии исключения – наличие в анамнезе подтвержденные медицинскими документами – гипертонической болезни, инсульта, сахарного диабета 1, 2 типов, требующих медикаментозного лечения.

Рекрутинг лиц популяционного контроля проводился проспективным методом в акушерском отделении НЦАГиП, Центре молекулярной медицины, многопрофильной областной больнице Алматинской области и городском Перинатальном центре г.Алматы. Временной период охватывал 2012-2016 гг. Популяционный контроль условно здоровых лиц составили 969 женщин, не имеющие осложнений беременности и родов, и 731 их мужей. Средний возраст обследуемых на момент заполнения анкеты и забора крови составил  $26,76 \pm 1,61$  лет.

Для проведения молекулярно-генетических исследований по выявлению генетического разнообразия казахской популяции, предрасполагающих к развитию ожирения, были использованы *следующие методы*.

1. Выделение ДНК из периферической крови обследуемых проводилось методом технологии магнитного разделения магнитных частиц M-PVA на автоматическом анализаторе Chemagic Prepito (Perkin Elmer) с использованием комплекта реагентов Prepito DNA Cyto Pure Kit. Измерение концентрации проводилось на Spectrophotometer NanoDrop Lite (не менее 50 нг/мкл), с определением степени очистки ДНК с индексом более или равным 1,60.

2. Анализ результатов GWAS исследований проведен по мировым базам данных NCBI [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>], Ensembl [<http://asia.ensembl.org/index.html>], Map [<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html.en>] и 1000 genomes [[www.1000genomes.org](http://www.1000genomes.org)]. При проведении GWAS использовали приложение Haploview для анализа и визуализации гаплотипов и статистической геномики. Оно позволяет провести анализ неравновесного сцепления генов, анализ гаплотипов, статистические тесты для отдельных полиморфизмов, визуализацию и создание графических изображений. На рисунке 3 представлен принцип расчета достоверности различий частот каждого SNP полиморфизма в основной и контрольной группах обследуемых в программе PLINK, который представлен графически в виде Manhattan Plot.
3. Генотипирование каждого индивидуума по ~ 2,5 млн SNPs проведено с использованием чипов OmniChip 2,5 Millumina в Геномном центре DECODE Iceland в рамках выполнения проекта InterPregGen по Грантовому соглашению №.282540. Панель полиморфизмов Illumina Omni2.5-8 Chip включает частые и редкие популяционные варианты SNP из проекта 1000 геномов с минимальной частотой минорного аллеля (MAF>1.0%) для различных популяций мира. Как представлено в таблице 1, шесть из семи анализируемых SNP входили в панель SNPs Illumina Omni2.5-8 Chip. Полиморфизм rs9939609 гена FTO анализировался по сцепленным rs с LD=1,0. Контроль качества генотипирования проведен с исключением SNP с MAF (minimal allele frequency) ниже 1%, call rate <98%, SNP с отклонением от равновесия Харди-Вайнберга ( $P \geq 1 \times 10^{-6}$ ) также были исключены;
4. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием статистической программы PLINK, (software for genome-wide association analysis) – это открытый полный набор инструментов для изучения ассоциаций генома, разработанный для проведения широкомасштабных геномных исследований эффективным, с точки зрения вычислений, способом. PLINK сфокусирован только на анализе данных генотипов/фенотипов и не поддерживает предыдущие этапы исследования.

Статистическая оценка значимости для каждого SNP проведена методом ( $\chi^2$ ) или аналогичным показателем. Оценка соответствия полученных частот генотипов закону равновесия Харди-Вайнберга вычислялась с использованием функции HWEtest программы PLINK.

### Результаты и обсуждение

Генетическая вариабельность составляет основу фенотипической изменчивости человека и имеет огромное значение для объяснения индивидуальных различий в подверженности к мультифакторным заболеваниям и определения метаболических путей, вовлеченных в прогрессирование патологических процессов. Для определения клинико-диагностической значимости полиморфизмов генов, связанных с ожирением в казахской популяции, необходимо проведение молекулярно-генетических исследований, их частотных характеристик в популяционном контроле.

Были изучены популяционные особенности распределения частот генотипов и аллелей 7 полиморфизмов в 5 генах – FTO (rs8050136, rs1121980, rs9939609); NRXN3 (rs10146997); NEGR1 (rs3101336); SEC16B (rs543874); MC4R (rs6567160) в казахской популяции. Популяционный контроль представлен 1700 условно здоровыми казахами.

Как видно из таблицы 2, частоты минорных аллелей в исследуемой выборке казахов составили: FTO rs8050136 – 27,21%; rs1121980 – 29,72%; rs9939609 – 27,18%; NRXN3 – 8,8%; NEGR1 – 16,3%; SEC16B – 27,4%; MC4R – 25,3%. Наименьшая популяционная частота минорного аллеля – 8,8% обнаружена для rs10146997 полиморфизма гена NRXN3, наибольшая – 29,72% для носительства FTO rs1121980 А аллеля.

Таблица 48 – Частоты аллелей и генотипов SNP полиморфизмов генов, ассоциированных с ожирением в казахской популяции (N=1700 казахов).

Название гена	rs	MAF	N	A1	A2	GENO
FTO	rs8050136	0,2721	1700	A	C	136/656/908
FTO	rs1121980	0,2972	1700	A	G	158/695/847
FTO	rs9939609	0,2718	1700	G	T	136/653/911
NRXN3	rs10146997	0,08861	1700	G	A	2/265/1433
NEGR1	rs3101336	0,1635	1700	T	C	46/461/1193
SEC16B	rs543874	0,2747	1700	G	A	138/658/904
MC4R	rs6567160	0,2539	1700	C	T	107/648/945

*Примечание: rs-идентификатор полиморфизма (SNPIdentifier); MAF – частота минорного аллеля; N- число прогенотипированных; A1 и A2 – аллели; GENO – число выявленных генотипов*

При проведении научных исследований по изучению генетического разнообразия популяций человека обязательно изучается параметр соответствие популяции равновесию Харди-Вайнберга с целью выявления параметров, изменяющих ее генетическое разнообразие.

Проанализировано распределение ожидаемых и наблюдаемых популяционных частот генотипов изучаемых генов и соответствие их закону равновесного состояния Харди-Вайнберга в казахской популяции.

Соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга по SNP полиморфизмов генов, ассоциированных с ожирением, в казахской популяции, полученное в результате статистической обработки в программе PLINK с использованием функции HWE test, представлено в таблице 49.

Таблица 49 – Соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга по SNP полиморфизмов генов, ассоциированных с ожирением в казахской популяции

Название гена	rs	N	GENO	O (HET)	E (HET)	P
FTO	rs8050136	1700	136/656/908	0,3842	0,3961	0,2115
FTO	rs1121980	1700	158/695/847	0,4089	0,4178	0,3669
FTO	rs9939609	1700	136/653/911	0,3837	0,3958	0,1906
NRXN3	rs10146997	1700	2/265/1433	0,155	0,1615	0,1059
NEGR1	rs3101336	1700	46/461/1193	0,2715	0,2736	0,7308
SEC16B	rs543874	1700	138/658/904	0,3872	0,3985	0,2368
MC4R	rs6567160	1700	107/648/945	0,3822	0,3789	0,7558

*Примечание: rs-идентификатор полиморфизма (SNPIdentifier); MAF – частота минорного аллеля; N- число прогенотипированных; GENO – число выявленных генотипов; O (HET) – ожидаемая гетерозиготность по равновесию Харди-Вайнберга; E (HET)- наблюдаемая гетерозиготность по равновесию Харди-Вайнберга; p – наблюдаемая достоверность различий.*

Закон Харди – Вайнберга- положение популяционной генетики, гласящее, что в популяции бесконечно большого размера, в которой не действует естественный отбор, не идет мутационный процесс, отсутствует обмен особями с другими популяциями, не происходит дрейф генов, все скрещивания случайны – частоты генотипов по какому-либо гену (в случае если в популяции есть два аллеля этого гена) будут поддерживаться постоянными из поколения в поколение.

Биологический смысл закона Харди – Вайнберга заключается в том, что процесс наследования не влияет сам по себе на частоту аллелей в популяции, а возможные изменения её генетической структуры возникают вследствие других причин. Условия действия закона Харди – Вайнберга – закон действует в идеальных популяциях, состоящих из бесконечного числа особей, полностью панмиктических и на которых не действуют факторы отбора. На реальные популяции в той или иной степени действуют факторы, небезразличные для поддержания равновесия Харди – Вайнберга по каким-либо генетическим маркерам.

Существует пять основных предположений Харди-Вайнберга: отсутствие мутации, случайное спаривание, отсутствие потока генов, бесконечный размер популяции и отсутствие отбора. Если популяция находится в состоянии, называемом равновесием Харди-Вайнберга, частоты аллелей и генотипов в этой популяции будут оставаться неизменными на протяжении поколений (и также будут удовлетворять уравнению Харди-Вайнберга).

Один из важнейших параметров нарушения равновесия Харди-Вайнберга – мутации. Хотя мутация является исходным источником всех генетических вариаций, частота мутаций для большинства организмов довольно низкая. Таким образом, влияние совершенно новых мутаций на частоты аллелей от одного поколения к следующему обычно невелико.

Следующий параметр – неслучайное спаривание. При неслучайном спаривании организмы могут предпочитать спариваться с другими людьми того же генотипа или разных генотипов. Неслучайное спаривание само по себе не изменит частоты аллелей в популяции, хотя может изменить частоты генотипов.

Поток генов включает перемещение генов в популяцию или из нее вследствие перемещения отдельных организмов. Организмы и гаметы, попадающие в популяцию, могут иметь новые аллели или могут вносить существующие аллели, но в других пропорциях, чем те, которые уже есть в популяции. Поток генов может быть сильным агентом эволюции.

Неограниченный размер популяции (генетический дрейф). Генетический дрейф включает изменения в частоте аллелей из-за случайных событий – буквально, «ошибка выборки» при выборе аллелей для

следующего поколения. Дрейф может произойти в любой популяции с бесконечными размерами, но он оказывает более сильное влияние на небольшие популяции.

Естественный отбор происходит, когда один аллель (или комбинация аллелей разных генов) делает организм более или менее приспособленным, то есть способным выживать и размножаться в данной среде. Если аллель снижает приспособленность, его частота будет уменьшаться от одного поколения к следующему.

Все пять вышеперечисленных механизмов эволюции могут в той или иной степени действовать в любой естественной популяции. Фактически, эволюционная траектория данного гена (то есть, как его аллели меняются по частоте в популяции между поколениями) может быть результатом нескольких эволюционных механизмов, действующих одновременно. Например, частоты аллелей одного гена могут быть изменены как потоком генов, так и генетическим дрейфом. Для другого гена мутация может продуцировать новый аллель, который затем одобряется (или не одобряется) естественным отбором.

В медицинской генетике закон Харди — Вайнберга позволяет оценить популяционный риск генетически обусловленных мультифакторных заболеваний, поскольку каждая популяция обладает собственным аллелофондом и, соответственно, разными частотами неблагоприятных аллелей.

Материалы таблицы 28 свидетельствуют, что в казахской популяции для всех изученных полиморфизмов распределение генотипов находится в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ).

В таблице 50 приведены результаты сравнительного анализа рассчитанных нами популяционных частот минорных аллелей полиморфных генов FTO (rs8050136, rs1121980, rs9939609); NRXN3 (rs10146997); NEGR1 (rs3101336); SEC16B (rs543874); MC4R (rs6567160), предрасполагающих к ожирению, с ранее изученными популяциями мира.

Частоты аллелей по изученным ранее популяциям мира, представлены по данным базы 1000 геномов третьей фазы <http://www.internationalgenome.org>, а также по данным различных публикаций из мировых баз данных. Обращает внимание, что объем исследованной нами популяционной выборки оказался самым высоким, что свидетельствует о

достоверности результатов и возможности их экстраполяции на всю популяцию казахов.

Таблица 50 – Сравнительный анализ аллельных частот 7 SNP полиморфизмов генов, ассоциированных с ожирением в популяциях мира.

Популяция	N	MAF	$\chi^2$	p
FTO rs8050136				
Европа	503	0,414	26,692*	<0,001
Восточная Азия	504	0,166	18,295*	<0,001
Южная Азия	489	0,289	0,410	0,522
Индия	2115	0,31	2,733	0,099
Иран	208	0,23	1,371	0,242
FTO rs1121980				
Европа	503	0,443	27,209*	<0,001
Восточная Азия	504	0,211	11,459*	<0,001
Южная Азия	489	0,387	10,336*	<0,002
Иран	208	0,26	1,100	0,295
Германия	442	0,407	14,640*	<0,001
FTO rs9939609				
Европа	503	0,414	26,692*	<0,001
Восточная Азия	504	0,169	17,563*	<0,001
Южная Азия	489	0,288	0,410	0,522
Индия	2115	0,33	8,362*	0,004
Германия	442	0,407	83,606*	<0,001
NRXN3 rs10146997				
Европа	503	0,21	36,355*	<0,001
Восточная Азия	504	0,001	44,393*	<0,001
Южная Азия	489	0,108	1,294	0,256
Португалия	256	0,18	15,530*	<0,001
Дания	6038	0,20	50,859*	<0,001

США (Афроамериканцы)	2111	0,39	221,218*	<0,001
NEGR1 rs3101336				
Казахстан (собственные данные)	1700	0,163		
Европа	503	0,359	61,360*	<0,001
Восточная Азия	504	0,066	25,925*	<0,001
Южная Азия	489	0,380	72,198*	<0,001
США (Афроамериканцы)	2111	0,45	184,281*	<0,001
SEC16B rs543874				
Европа	503	0,187	12,339*	<0,001
Восточная Азия	504	0,146	27,658*	<0,001
Южная Азия	489	0,148	26,901*	<0,001
Великобритания	657	0,19	13,366*	<0,001
Саудовская Аравия	246	0,25	0,459	0,499
MC4R rs6567160				
Европа	503	0,240	0,238	0,626
Восточная Азия	504	0,183	8,351*	0,004
Южная Азия	489	0,318	6,250*	0,013
Корея	8842	0,24	0,587	0,444
США (Афроамериканцы)	2915	0,25	0,023	0,880
<i>*выявлены достоверные отличия (P&lt;0,05)</i>				

Частота популяционного носительства неблагоприятного аллеля С в гене FTO (rs8050136) в исследуемой выборке составила 27,2%, что оказалось достоверно ниже показателя для популяций Европы – 41,4%, но достоверно превышала аналогичную частоту популяций Восточной Азии – 16,6% ( $p < 0,001$ ). Достоверных различий с популяционной частотой аллеля С FTO (rs8050136) в популяциях Южной Азии, Индии и Ирана не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Как представлено в таблице 4, частота неблагоприятного аллеля G гена FTO по второму полиморфизму (rs1121980) в изученной нами казахской популяции составила 29,7%, что достоверно не отличалось от популяций

Ирана ( $p > 0,05$ ), но оказалась достоверно ниже опубликованных ранее частот для популяций Европы и Южной Азии ( $p < 0,001$ ). Сравнительный анализ частотного распределения аллеля G гена FTO (rs1121980) показал, что достоверно более низкая его частота обнаружена в популяциях Восточной Азии – 21,0% ( $p < 0,002$ ).

Частота минорного аллеля T гена FTO по полиморфизму (rs9939609) в исследованной нами популяции казахов составила 27,1%, что оказалось достоверно выше аналогичного показателя восточноазиатских популяций – 16,9% ( $p < 0,001$ ). В информационной базе 1000 геномов аллельная частота T этого полиморфизма для европейской популяции составила 41,4%, что достоверно превышало частоту носительства данного аллеля в казахской популяции ( $p < 0,001$ ). Достоверных отличий с изученными ранее южно-азиатскими популяциями не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Полученные результаты показали, что казахская популяция по частоте аллелей гена FTO (rs8050136, rs1121980, rs9939609) занимает промежуточное положение между европейскими и азиатскими популяциями.

Как показано в таблице 50, частота аллеля A полиморфизма (rs10146997) гена NRXN3 в изученной нами казахской популяции составила 8,8% и не имела достоверных отличий с популяциями Южной Азии ( $p > 0,05$ ). Популяционная частота неблагоприятного аллеля A у казахов оказалась достоверно ниже его частоты у афроамериканцев США, а также всех изученных популяций Европы, в том числе Португалии и Дании ( $p < 0,001$ ).

Частота носительства аллеля C полиморфизма NEGR1 (rs3101336) в казахской популяции составила – 16,3%, что оказалось достоверно ниже аналогичной частоты его носительства в популяциях Европы, Южной Азии и у афроамериканцев ( $p < 0,001$ ). Обращает на себя внимание, очень низкая частота неблагоприятного аллеля C – 6,6% в популяциях Восточной Азии ( $p < 0,001$ ), что возможно связано с небольшим объемом выборки – 504 человека и требует проведения дальнейших широкомасштабных исследований.

Как видно из таблицы 50, популяционная частота носительства неблагоприятного аллеля A полиморфизма rs543874 гена SEC16B в исследованной нами казахской популяции составила 27,4%, что сопоставимо с популяцией арабов в Саудовской Аравии, но оказалась достоверно выше

аналогичной частоты европейских – 18,7%, включая Великобританию – 19,0%, восточно-азиатских – 14,6%, южно-азиатских – 14,8% популяций ( $p < 0,001$ ).

Материалы таблицы 50 свидетельствуют, что частота аллеля T полиморфизма rs6567160 гена MC4R в казахской популяции составила 25,3% и не имела достоверных различий с представленными в таблице афроамериканцами США и европейскими популяциями ( $p > 0,05$ ). Частота носительства неблагоприятного аллеля T у казахов достоверно превышала его частоту в восточно-азиатских популяциях – 18,3%, но оказалась достоверно ниже, чем у коренного населения Южной Азии ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствуют об особой популяционной структуре казахов, сформированной в результате эволюционных и миграционных процессов, отражающих историческое и географическое положение казахской популяции.

### **8.1 Частота встречаемости генов SEC16B rs543874, NRXN3 rs10146997, NEGR1 rs3101336 ассоциированных с развитием ожирения среди взрослых в казахской популяции (собственные данные).**

Ожирение является одним из важнейших глобальных проблем мира. Проблема ожирения становится все более актуальной и начинает представлять социальную угрозу для жизни людей независимо от их социальной и профессиональной принадлежности, зоны проживания, возраста и пола. В настоящее время до сих пор неизвестно, сколько генов участвует в патофизиологии метаболических заболеваний, в клинической медицине проводится множество исследований по определению «генов-кандидатов». Последние достижения в области высокопроизводительных технологий генотипирования позволили разработать мощные аналитические инструменты, такие как исследования общегеномных ассоциаций (GWASs), для изучения новых генов и локусов, способствующих генетической восприимчивости к сложным заболеваниям. За последнее десятилетие крупномасштабный GWASs выявили сотни генетических локусов, добившись значительного прогресса в генетике. С развитием современных технологий GWAS, последние версии коммерчески доступных платформ генотипирования позволяют одновременно анализировать более 3 миллионов SNP во всем геноме в одном эксперименте. Текущие версии коммерческих

платформ от Affymetrix и Illumina включают более 900 000 SNP (Global-Wide Human SNP Array 6.0) и 4,3 миллиона SNP (HumanOmni5-Quad BeadChip), соответственно. Недавно выпущенная глобальная платформа, названная Affymetrix Axiom Genome-Wide ASI 1 Array, имеет набор зондов для SNP (включая редкие и распространенные варианты), которые оптимизированы для азиатских групп населения.

Ген SEC16B кодирует белок Sec16, который экспрессируется в основном, в тканях мозга и отвечает за транспорт регулирующих аппетит пептидов, возможно, именно этот этиологический фактор является ведущим в развитии ожирения у казахов.

По данным мета-анализа Lu Y. Et al (2016) полиморфизм rs543874 гена SEC16B связан с увеличением процентного содержания жира в организме, что, вероятно, будет являться более точным прогностическим критерием развития ожирения у казахов, чем показатели ИМТ.

Ген NEGR1 (Neuronal Growth Regulator 1) представляет собой протеин-кодирующий ген, локализованный в хромосоме 1p31.16, входит в число локусов предрасположенности к ожирению. Некоторые полиморфизмы в гене NEGR1 могут быть связаны с депрессией.

Полиморфизмы rs3101336, rs2568958 и rs281575 гена NEGR1, также называемый нейротрактином или килоном, идентифицированных в независимых GWAS исследованиях, фланкируют две области делеционных полиморфизмов, которые сегрегируют по различным гаплотипам. Эти делеции в гене NEGR1 связаны с повышенным индексом массы тела (ИМТ).

NRXN3 – Neurexin-3-alpha – ген, локализованный в хромосоме 14: 78,170,373-79,868,291, является геном-кандидатом на ожирение человека, который кодирует молекулу адгезии и роста нейронных клеток.

### **Цель исследования.**

Изучить частоту встречаемости генов SEC16B rs543874 (endoplasmic reticulum export factor), и NRXN3 rs10146997(neurexin 3), NEGR1 rs3101336 (Neuronal growth regulator 1) ассоциированных с развитием ожирения среди взрослых в казахской популяции.

### **Материалы и методы исследования**

Набор пациентов на исследование проведен в г. Актобе. Выборка сформирована с учетом возрастного-полового состава населения г. Актобе.

Объем выборки составил – 523 человек + 20% на отсеваемость пациентов в ходе исследования.

Субъектами исследования явились случайно выбранные 50 неродственных здоровых доноров крови казахской национальности из Западного региона Казахстана.

Этническая принадлежность участников была определена путем анкетирования на предмет национальности, родного языка и браков с представителями других национальностей их родителей, а также дедушек и бабушек. Они подтвердили, что браков с другими этническими группами не было, и они являются казахами и родной язык казахский. Все добровольцы возрастом старше 18 лет (19,69% мужчин и 80,49 женщин, средний возраст  $46,25 \pm 12,57$  лет) получили подробную информацию об исследовании и дали письменное информированное согласие до сбора образцов крови.

У всех обследуемых проводился забор венозной крови для проведения молекулярно-генетического анализа на предмет полиморфизма SEC16B rs543874 (endoplasmic reticulum export factor), и NRXN3 rs10146997(neurexin 3), NEGR1 rs3101336 (Neuronal growth regulator 1).

Выделение геномной ДНК из периферической крови исследуемых проводилось с использованием комплектов реагентов «ДНК-Кровь-М-100» компании ООО «ТестГен» (Россия). Принцип используемого в наборе метода основан на обратимом связывании нуклеиновых кислот на поверхности магнитных частиц.

Генотипирование полиморфизма SEC16B rs543874 (endoplasmic reticulum export factor), и NRXN3 rs10146997(neurexin 3), NEGR1 rs3101336 (Neuronal growth regulator 1) проводилось методом ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе ДТ-прайм (ДНК-технологии, Россия) с использованием коммерческих наборов реактивов ООО «ТестГен» (Россия) методом флуоресцентной детекции на основе разрушаемых олигонуклеотидных зондов с использованием синтетических аналогов олигонуклеотидов.

Процесс амплификации ДНК заключается в повторяющихся циклах температурной денатурации ДНК, отжига праймеров с комплементарными последовательностями и последующей достройки полинуклеотидных цепей с этих праймеров Таq-полимеразой. В смесь для амплификации введены

сигнальные зонды, содержащие флуоресцентные метки FAM и HEX, на каждый вариант определяемого генетического полиморфизма (мутации). После окончания ПЦР проводится раунд температурного плавления дуплексов, образованных ампликонами и сигнальными зондами, в результате чего изменяется уровень флуоресценции, который фиксируется и представляется программным обеспечением амплификатора в виде графика.

Каждый набор рассчитан на проведение 300 реакций ПЦР (анализ 200 клинических образцов ДНК пациентов с учетом отрицательных контролей и контролей прохождения ПЦР).

*Критерии включения:*

Взрослые в возрасте от 18 лет.

Принадлежность к казахской популяции

Информированное согласие на участие в исследовании.

*Критерии исключения:*

Наличие эндокринных заболеваний в анамнезе и лабораторно подтвержденное (сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы и надпочечников).

Хронические декомпенсированные заболевания внутренних органов.

Беременность, лактация.

Отбор этнических казахов проведен на основе анкетирования. Далее формирование 2 групп: с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> (основная группа) и менее 30 кг/м<sup>2</sup> (контрольная группа).

**Статистическая обработка.**

На основе результатов генотипирования рассчитывали аллельные частоты. Сравнение частот аллелей в группах проводили на основании использования критерия  $\chi^2$ , частоты генотипов сопоставляли при помощи Т-критерия Стьюдента для выборочной доли. Для оценки риска развития заболевания вычисляли показатель отношения шансов (odds ratio, OR) с 95 % доверительными интервалами (confidence interval, CI). Величина OR = 1 указывает на отсутствие ассоциации (т. Е. одинаковую частоту признака у больных и здоровых лиц), OR >1 (положительная ассоциация) означает, что признак чаще встречается у больных, OR <1 (отрицательная ассоциация) указывает на снижение частоты признака у больных. Доверительный

интервал (ДИ) представляет собой интервал значений, в пределах которого с вероятностью 95 % находится ожидаемое значение рассматриваемого параметра – в данном случае, значение OR.

### Результаты исследования

В исследовании приняли участие 523 взрослых, из них в контрольной группе – 111 человек, в основной группе – 410.

Таблица 51 – Характеристика обследованных лиц

Показатель	Количество	M ± S	Me [LQ; UQ]	(Min; Max)
Возраст, лет	523	46,25 ±12,57	48,00 [18,00; 78,00]	(18,00; 78,00)
Рост, см	521	162,81 ±8,71	162,00 [126,00; 192,00]	126,00; 192,00
Вес, кг	521	88,11 ±16,41	85,00 [49,00; 165,00]	49,00; 165,00
Талия, см	519	103,27 ±13,24	103,00 [62,00; 155,00]	62,00; 155,00
Бедро, см	519	114,35 ±12,46	113,00 [77,00; 176,00]	77,00; 176,00
Индекс талия/бедро	519	0,90 ±0,07	0,90 [0,50; 1,20]	0,50; 1,20
Индекс массы тела	521	33,13 ±5,18	32,69 [16,20; 57,09]	16,20; 57,09
<b>Анализы</b>				
Холестерин	313	4,97 ±1,26	4,87 [1,70; 10,39]	1,70; 10,39
ЛПВП	313	1,32 ±0,35	1,30 [0,20; 3,10]	0,20; 3,10
ЛПНП	313	3,45 ±0,99	3,38 [1,00; 7,90]	1,00; 7,90
Триглицериды	131	1,48 ±0,99	1,30 [0,25; 10,38]	0,25; 10,38
Индекс атерогенности	313	2,86 ±0,98	2,78 [0,89; 7,20]	0,89; 7,20
Инсулин	520	13,00 ±19,77	8,76 [0,37; 331,18]	0,37; 331,18
Глюкоза	518	5,58 ±2,47	5,00 [2,80; 29,24]	2,80; 29,24
Индекс НОМА	517	3,71 ±9,18	2,02 [0,03;178,40]	0,03;178,40
Гликированный гемоглобин	241	5,62 ±1,05	5,45 [1,35; 13,05]	1,35; 13,05

Таблица 52 – Характеристика обследованных групп

Показатель	Ожирение $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup>	Нормальная масса тела $\leq 30$ кг/м <sup>2</sup>
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]
Количество, n	410	111
Мужчин/женщин, %	18,29/81,70	24,4/76,10
Возраст, лет	49 [18;78]	43 [20;75]
Рост, см	161 [126;192]	164 [152;192]
Вес, кг	89 [56;165]	74 [49;101]
Талия, см	105 [73;155]	92 [62;113]
Бедро, см	116 [94;176]	104 [77;121]
Индекс талия/бедро	0,91 [0,50; 1,20]	0,88 [0,65;1,15]
Индекс массы тела	33,99 [30; 57,09]	27,6 [16,2;29,94]

Таблица 53 – Различия между группами по липидному профилю, показателям углеводного обмена

Показатель	Ожирение $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup>	Нормальная масса тела $\leq 30$ кг/м <sup>2</sup>	Различия между ожирением и контролем	
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	Z-скорр.	p-уров.
Холестерин, ммоль/л	4,9 [1,7;10,39]	4,5 [2,92; 7,86]	-2,10	0,035074
ЛПВП, ммоль/л	1,28 [0,2; 3,1]	1,3 [0,7; 2,24]	0,57	0,562497
ЛПНП, ммоль/л	3,4 [1,0; 7,9]	3,1 [1,8; 5,2]	-2,14	0,031678
Триглицериды, ммоль/л	1,32 [0,4; 10,38]	1,16 [0,25; 3,1]	-3,67	0,000240
Индекс атерогенности	2,86 [0,89; 7,2]	2,45 [1,14; 6,0]	-2,74	0,006087
Инсулин, мкМЕ/мл	9,32 [0,59;331,18]	6,6 [0,37; 60,4]	-5,48	0,000000
Глюкоза, ммоль/л	5,04 [2,8; 29,24]	4,84 [3,18; 12,6]	-2,58	0,009808
Индекс НОМА	2,2 [0,03; 178,4]	1,44 [0,08; 18,23]	-5,57	0,000000
Гликированный гемоглобин, МкМЕ/мл	5,49 [1,35; 13,05]	5,27[4,7; 11,71]	-3,02	0,002449

Таблица 54 – Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма гена SEC16B

Группа	Частота генотипов,%			Частота аллелей,%	
	ТТ	ТС	СС	Т	С
Вся выборка	49,84	42,00	8,16	70,85	29,15
Ожирение	47,81	43,43	8,76	69,53	30,47
Контроль	54,84	38,71	6,45	74,20	25,80

Результаты исследования полиморфизма **rs543874** гена **SEC16B** показали, что 49,84% пациентов имели генотип ТТ, 42,00% – генотип ТС и только 8,16% – генотип СС. Частота встречаемости аллеля Т составляла 70,85%, аллеля С – 29,15%. При этом у носителей аллеля С в гомозиготном и гетерозиготном состоянии ИМТ величина жировой массы, а также содержание в сыворотке крови глюкозы и триглицеридов были достоверно выше, чем у носителей аллеля Т в гомозиготном состоянии.

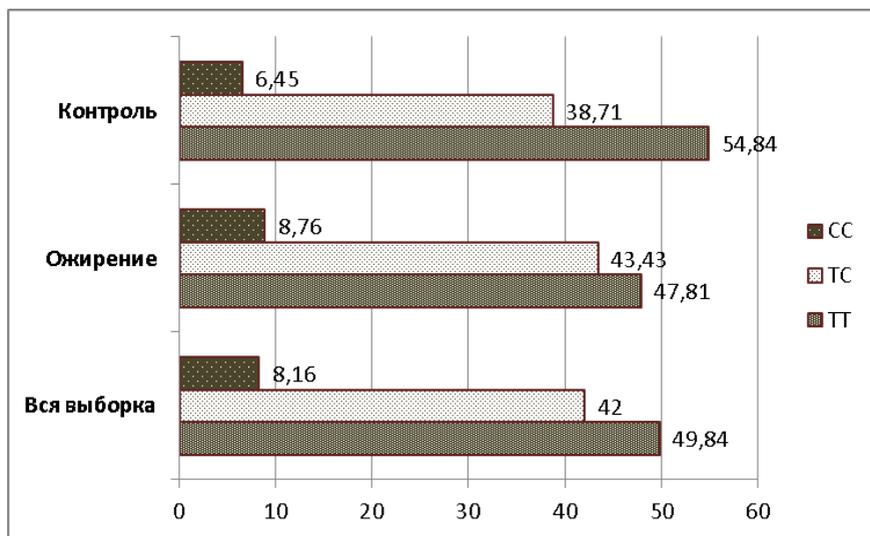


Рисунок 47 – Процентное распределение аллелей между выявленными полиморфизмами аллелей rs543874 гена SEC16B (%).

Частота обнаружения мутантного аллеля Т по сравнению с «диким» аллелем С rs543874 гена SEC16B у обследованных с ожирением (ИМТ >30

кг/м<sup>2</sup>) на 4,67% ниже чем у лиц с нормальным показателем ИМТ (ИМТ ≤30 кг/м<sup>2</sup>).

Таблица 55 – Различия в частоте генотипов SEC16B rs543874 и NRXN3 rs10146997, NEGR1 rs3101336 в обследованных группах (ожирение, контроль) у взрослых в казахской популяции.

Группа	N=521	SEC16B rs543874		NRXN3 rs10146997		NEGR1 rs3101336	
		χ <sup>2</sup>	p	χ <sup>2</sup>	p	χ <sup>2</sup>	P
Ожирение	410	1,080007	p=0,5827	7,886024	p=0,0193	1,597920	p=0,4498
Контроль	111						

Таблица 56 – Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма гена NRXN3

Группа	Частота генотипов,%			Частота аллелей,%	
	ТТ	ТС	СС	Т	С
Вся выборка	83,28	15,46	1,26	91,01	8,99
Ожирение	84,4	15,2	0,4	92	8
Контроль	80,32	14,75	4,91	87,71	12,29

Частота встречаемости генотипа ТТ **rs10146997 гена NRXN3** составляла 83,28%, 15,46% – генотип ТС и только 1,26% – генотип СС. Частота встречаемости аллеля Т составляла 91,01%, аллеля С – 8,99%. У обследованных с ожирением (ИМТ ≥30 кг/м<sup>2</sup>) частота встречаемости мутантного аллеля Т была несколько выше, но статистически значимо не отличалась от частоты у обследованных с ИМТ <30 кг/м<sup>2</sup>.

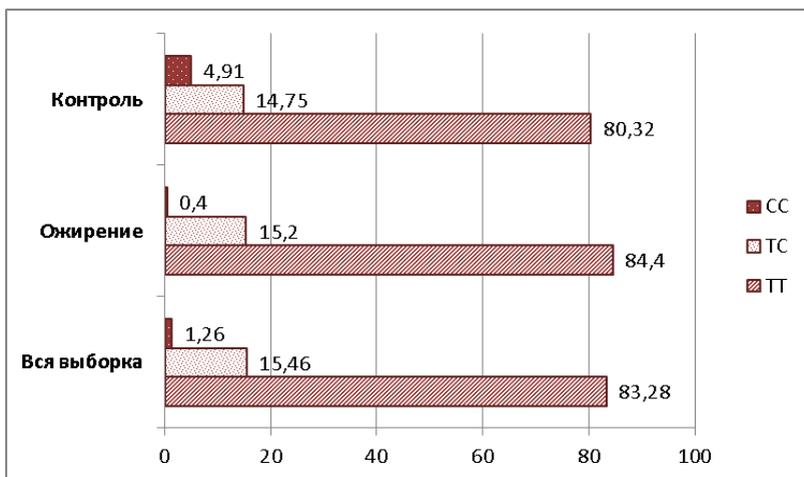


Рисунок 48 – Процентное распределение аллелей между выявленными полиморфизмами аллелей rs10146997 гена NRXN3, %

Таблица 57 – Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма гена NEGR1

Группа	Частота генотипов, %			Частота аллелей, %	
	ТТ	ТС	СС	Т	С
Вся выборка	1,58	30,92	67,51	17,03	82,97
Ожирение	1,20	31,72	67,06	17,06	82,93
Контроль	3,22	27,41	69,35	16,93	83,07

Частота встречаемости генотипа ТТ **rs3101336 гена NEGR1** составляла только 1,58%; 30,92% – генотип ТС и 67,51% – генотип СС. Частота встречаемости аллеля Т составляла 17,03%, аллеля С – 82,97%.

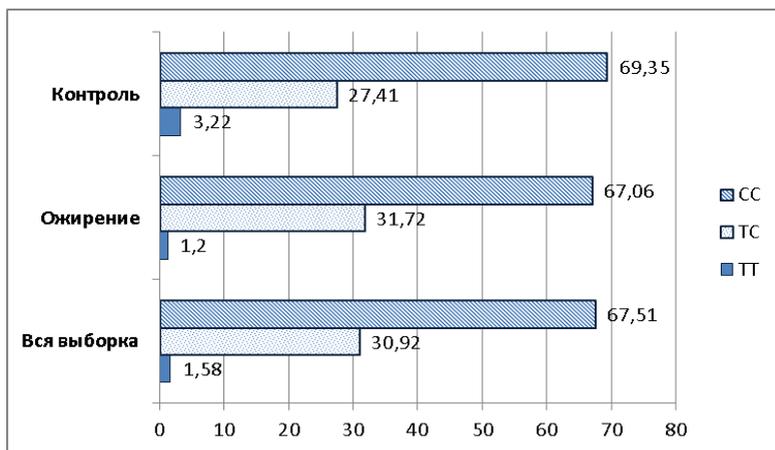


Рисунок – 49 Процентное распределение аллелей между выявленными полиморфизмами аллелей rs3101336 гена NEGR1%

У обследованных с ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) частота встречаемости мутантного аллеля Т была несколько выше, но статистически значимо не отличалась от частоты у обследованных с ИМТ  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>.

Увеличение числа случаев ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа является наглядной демонстрацией взаимодействия экологических и генетических факторов в этих связанных с питанием полигенных болезнях. Хотя достижения в области молекулярных исследований выявили гены, участвующие в развитии метаболических заболеваний, на сегодняшний день, их патогенные механизмы еще полностью не определены.

Генетическое исследование имеет важное значение не только для диагностики, а также для идентификации новых генов-кандидатов, которые могут привести к прогрессу в понимании патофизиологии метаболических заболеваний.

Из-за клинической и генетической гетерогенности заболеваний и многих потенциально искажающих факторов генетического анализа, выбраны различные группы с наличием диагноза диабет 2 типа, ожирение и метаболическим синдром, а также случайную группу для проведения генетических исследований.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что полиморфизм изученных генетических вариантов: SEC16B rs543874 (endoplasmic reticulum export factor), и NRXN3 rs10146997(neurexin 3), NEGR1 rs3101336 (Neuronal growth regulator 1) вносит свой вклад в развитие ожирения и метаболических нарушений у взрослых в казахской популяции. При этом риск развития ожирения увеличивается в случае наличия сочетанного полиморфизма этих генов.

Как и в любом многофакторном заболевании, клиническая гетерогенность связана с генетической гетерогенностью. В настоящее время до сих пор неизвестно, сколько генов вовлечены в патофизиологию метаболических заболеваний. В отличие от моногенных заболеваний, в обычных проявлениях ожирения и диабета идентификация вовлеченных генов гораздо сложнее. Действительно, восприимчивость аллеля может увеличить вероятность того, что носительство приведет к развитию заболевания, однако присутствие этого аллеля недостаточно, чтобы объяснить в одиночку возникновение болезни.

## 9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с растущей пандемией ожирения одним из основных направлений в решении проблемы избыточной массы тела и ожирения является поиск новых эффективных и патогенетический 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.

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 (2030г.) и с 26 миллионов (2010г.) до 74 миллионов женщин (2030г.). 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.

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 – клиничко-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  $\geq$  40кг/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 клиничко-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%,  $p < 0,001$ ) [182, 183].

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).

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%.

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. 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. 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.

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.

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  $\geq 39,4$  – ожирение 2 степени, от 40,0 и более – ожирение 3 степени и индекс талия/рост  $\geq 0,6$ . Присутствие одного из выявленных трех ключевых факторов приводит к риску увеличения «Клеток с очагами разрывов» более чем в 2,4 раза.

По результатам анализа рисков целевого показателя для показателя «Среднее количество разрывов на одну клетку» тремя ключевыми статистически значимыми факторами развития риска являются «ИМТ, кг/м<sup>2</sup>  $\geq 39,4$ », «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%. При наличии одного из трех ключевых факторов уровень риска целевого показателя повышается более чем в 2,4 раза.

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» 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 классификаций». 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, %  $>$ 5,6». Прогнозное качество модели показало средний уровень.

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

На основе метода дерева решений было выделено 6 классов. Значимым классом с уровнем в 71,4% для показателя «Клетки с репарациями», 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 репараций 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]  $\mu$ m; 30-39,9 лет - 0,481 [0,429; 0,542]  $\mu$ m; 40-49,9 лет - 0,452 [0,377; 0,565]  $\mu$ m; более 50 лет - 0,489 [0,448; 0,563]  $\mu$ 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]; 30-39,9 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;  $p=,0155$ ).

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.

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 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. 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.

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

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

1. Частота ожирения в Западном регионе Казахстана у взрослых составила 48%, из которых 25% составляет избыточный вес и 23% ожирение.

Достоверно выше показатели были у женщин, вдвое чаще при ожирении и в 3 раза больше при избыточной массе тела. Ожирение и избыточная масса тела с возрастом, независимо от пола респондентов, увеличивается.

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 количества разрывов ДНК на одну клетку при ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup> в среднем в 3 раза по сравнению с контрольной группой.
4. Определен высокорисковый класс развития повреждений ДНК при комбинации с факторами «ИМТ, кг/м<sup>2</sup>  $\geq 39,4$ » и «Индекс талия/рост  $\geq 0,7$  с уровнем риска 84,6%.
5. Полиморфизм изученных генетических вариантов: SEC16B rs543874, и NRXN3 rs10146997, NEGR1 rs3101336 вносит свой вклад в развитие ожирения и метаболических нарушений у взрослых в казахской популяции.

## 10. 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, N10 026. - P. 1377–1396. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X).
2. Liu R, Nikolajczyk BS. Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond. *Front Immunol.* 2019;10:1587. Published 2019 Jul 17. doi:10.3389/fimmu.2019.01587
3. Francisco B. Ortega, Carl J. Lavie, and Steven N. Blair. Obesity and Cardiovascular Disease Originally published *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 // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2014. – № 15 (1). –P. 1–10. doi: 10.1007/s11154-013-9271-7.
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 & Control.*-2010.- Vol. 21. № 8. -P. 1305–1314.
7. Jennifer S. Dickey et al. H2AX: functional roles and potential applications// *Chromosoma.* 2009 December ; 118(6): 683–692. doi:10.1007/s00412-009-0234-4.
8. Bonner WM, Redon CE, Dickey JS, Nakamura AJ, Sedelnikova OA, Solier S, Pommier Y. gammaH2AX and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2008; 8:957–967
9. Christophe E. Redon et al. Histone  $\gamma$ H2AX and Poly(ADP ribose) as Clinical Pharmacodynamic Biomarkers // *Clin Cancer Res.*-2012,16(18):4532–4542.doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-0523.
10. Cha H, Lowe JM, Li H, et al. Wip1 directly dephosphorylates gamma-H2AX and attenuates the DNA damage response. *Cancer Res.* 2010; 70:4112–22.
11. Attikum H and Gasser SM. ATP-dependent chromatin remodeling and DNA double-strand break repair. *Cell Cycle.* 2005; 4:1011-1014.
12. Thiriet C and Hayes JJ. Chromatin in need of a fix: phosphorylation of H2AX connects chromatin to DNA repair. *MolCell.*2005;18:617-622.

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 Lett.* 2010; 584:3717-3724.
15. Celeste A, Petersen S, Romanienko PJ et al. Genomic instability in mice lacking histone H2AX. *Science.* 2002; 296:922-927.
16. Rothkamm K and Lobrich M. Evidence for a lack of DNA double strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100:5057-5062.
17. Moon SH, Nguyen TA, Darlington Y, Lu X, Donehower LA. Dephosphorylation of gammaH2AX by WIP1: An important homeostatic regulatory event in DNA repair and cell cycle control. *Cell Cycle.* 2010; 9
18. Szeto YT, Benzie IF, Collins AR, et al. A buccal cell model comet assay: development and evaluation for human biomonitoring and nutritional studies. *Mutat Res.*2005;578:371–81.
19. Rothkamm K, Horn S. gamma-H2AX as protein biomarker for radiation exposure. *AnnIstSuperSanita.*2009;45:265–71.
20. Yoon AJ, Shen J, Wu HC, et al. Expression of activated checkpoint kinase 2 and histone 2AX in exfoliative oral cells after exposure to ionizing radiation. *Radiat Res.* 2009; 171:771–5.
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):94-110.doi:10.1007/s10900-010-9287-9.
22. Романцова Т. И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины //Ожирение и метаболизм. – 2011. – №. 1. – С. 5-19. doi: 10.14341/2071-8713-5186.
23. Zaninotto P, Head J, Stamatakis E, Wardle H, Mindell J. Trends in obesity among adults in England from 1993 to 2004 by age and social class and projections of prevalence to 2012//*Journal of Epidemiology & Community Health.* 2008;63(2):140-6.doi: 10.1136/jech.2008.077305.

24. Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review//BMC Public Health.2008;8(1):200.doi:10.1186/1471-2458-8-200.
25. Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Caballero B, Kumanyika SK. Will All Americans Become Overweight or Obese? Estimating the Progression and Cost of the Obesity Epidemic// Obesity. 2008;16(10):2323-30. doi:10.1038/oby.2008.351.
26. Каримов Т.К., Бермагамбетова С.К. Факторы вызывающие ожирение и их алиментарная коррекция //Медицинский журнал Западного Казахстана №1-2 (38) 2013 г. С.47-51.
27. <https://gateway.euro.who.int>. (Дата обращения 11.03.2020).
28. Global Burden of Disease Study 2015. Global burden of disease study 2015 (GBD 2015) obesity and overweight prevalence 1980–2015. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME); 2017.
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 Jun; 63(3)- P. 207-214.
30. Lennon H, Sperrin M, Badrick E, RenehanAG.The Obesity Paradox in Cancer: a Review. CurrOncol Rep. -2016 -Sep; 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 // Horm. Mol. Biol. Clin. Investig. – 2014. – №18(1). – P. 3–14. doi: 10.1515/hmbci-2013-0060.
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.Mol Aspects Med 2012;33:26–34.
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.Obes Rev 2013;14:555–67.
35. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic.Report of a WHO consultation, 894. World Health Organ Tech Rep Ser;2000. 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 No. 98-4083. Bethesda: National Institutes of Health; 1998.
37. Choo V. WHO reassesses appropriate body-mass index for Asian populations. *Lancet* 2002; 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;17:370–4.
39. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316:129–39.
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. Bodymass 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. Ross R. Advances in the application of imaging methods in applied and clinical physiology. *ActaDiabetol* 2003;40(Suppl. 1):S45–50.
47. Zhang Y, Proenca R, MaffeiM, . Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425–32.
48. Zhou B, et al. C-reactive protein, interleukin-6 and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *CancerCausesControl* 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. *FEB*. 2009;34:84–90.
50. Sardinha LB, Teixeira PJ. Measuring adiposity and fat distribution in relation to health. In: Heymsfield SB, Lohman TG, Wang Z, Going SB, editors. *Human body composition*. 2nd ed. United States of America: Human Kinetics; 2005. pp. 177–201.
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;30:520–528.
54. Hassan NE, El-Masry AS et al. Waist circumference and central fatness of Egyptian primary-school children. *East Mediterr Health J*. 2008;14:916–925
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;106:102–109
56. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006;444:840–6.

57. Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 2011;95:875–92.
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. DeLellis K, Rinaldi S, Kaaks RJ, Kolonel LN, Henderson B, LeMarchand L. Dietary and lifestyle correlates of plasma insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 (IGFBP-3): the multiethnic cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1444–51
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. *Am J Clin Nutr* 2013;98:1543–54.
62. Fürstenberger G, Senn H-J. Insulin-like growth factors and cancer. *Lancet Oncol* 2002;3:298–302.
63. Macaulay VM. Insulin-like growth factors and cancer. *Br J Cancer* 1992;65:311–20.
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. Pollak M, Beamer W, Zhang JC. Insulin-like growth factors and prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 1998;17:383–90.
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. Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S, Limburg P, Taylor PR, Virtamo J, et al. Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. *JAMA* 2005;294:2872–8.

69. Wolpin BM, Michaud DS, Giovannucci EL, Schernhammer ES, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Circulating insulin-like growth factor axis and the risk of pancreatic cancer in four prospective cohorts. *Br J Cancer* 2007;97:98–104.
70. Jenab M, Riboli E, Cleveland RJ, Norat T, Rinaldi S, Nieters A, et al. Serum C-peptide, IGFBP-1 and IGFBP-2 and risk of colon and rectal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2007;121:368–76.
71. Pisani P. Hyper-insulinaemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies. *ArchPhysiolBiochem* 2008;114:63–70.
72. Burgers AM, Biermasz NR, Schoones JW, Pereira AM, Renehan AG, ZwahlenM, et al. Meta-analysis and dose-response metaregression: circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) and mortality. *J ClinEndocrinolMetab* 2011;96:2912–20.
73. Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N, Claycombe KJ. Immunity as a link between obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med* 2012;33:26–34.
74. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon III RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–511.
75. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;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 Clin Oncol* 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.doi:10.1016/j.tem.2016.08.004.
81. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* (2008) 454:428–35.doi:10.1038/nature07201.
82. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* (2002) 420:860-7. doi:10.1038/nature01322.
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. doi: 10.1038/nrc3611.
84. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6:772–83.
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 May; 21(10): 3570. doi: 10.3390/ijms21103570.
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. doi: 10.3390/biom9120780.
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): 367–385.
88. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003;26:2442–50.
89. Stefan N, Stumvoll M, Vozarova B, Weyer C, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Plasma adiponectin and endogenous glucose production in humans. *Diabetes Care* 2003;26:3315–9.
90. Kanhai DA, KranendonkME, 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. *Obes Rev* 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):113-127.
93. Slattery ML, Wolff RK. Leptin and colorectal cancer: an undefined link. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:118–9.
94. Engin A. Diet-induced obesity and the mechanism of leptin resistance. *Adv Exp Med Biol* 2017;960:381–97.
95. 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>
96. 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
97. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6:772–83.
98. 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):1731–9. doi: 10.1152/ajpheart.00623.2015
99. Mareike S et al. Role of Leptin in Cardiovascular Diseases. *Front Endocrinol* 2020; 11:354. doi: 10.3389 / fendo. 2020.00354.
100. 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.
101. Garofalo C, Surmacz E. Leptin and cancer. *J Cell Physiol* 2006;207:12–22.
102. Stephanie E. Simonds, Jack T. Pryor, Eric Ravussin, et al. Leptin Mediates the Increase in Blood Pressure Associated with Obesity. *Cell*. 2014 ; 159(6): 1404–1416. doi: 10.1016/j.cell.2014.10.058
103. Joshi RK, Kim WJ, Lee SA. Association between obesity-related adipokines and colorectal cancer: a case-control study and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:7941–9.

104. 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.
105. 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*, 2019.№7-8 . – С. 49-53.
106. 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.
107. Kusminski CM, McTernan PG, Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and type II diabetes. *ClinSci (Lond)* 2005;109:243–56.
108. Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol* 2012; 165:622–632.
109. 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.
110. 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. doi: 10.3390/molecules25225307
111. 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. doi: 10.1111/1745-7599.12015.
112. Nigam P.K. Serum Lipid Profile: Fasting or Non-Fasting? *Indian J. Clin. Biochem.* 2011;26:96–97. doi: 10.1007/s12291-010-0095-x.
113. 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; doi:10.3390/nu10050578

114. Солопова А. Г. и др. Современный взгляд на этиопатогенез и новые возможности диагностики миом матки (обзор) //GEORGIAN MEDICAL №6 (279) 2018 – С. 42-48.
115. Anderson D., A. Dhawan, J. Laubenthal, The comet assay in human biomonitoring, *Methods Mol. Biol.* 1044 (2013) 347–362.
116. Nersesyan A., et al., Effect of staining procedures on the results of micronucleus assays with exfoliated oral mucosa cells, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 15 (10) (2006) 1835–1840.
117. Stein C.J., G.A. Colditz, Modifiable risk factors for cancer, *Br. J. Cancer* 90 (2004) 299–303.
118. Luperini B.C., et al., Gene polymorphisms and increased DNA damage in morbidly obese women, *Mutat. Res.* 776 (2015) 111–117.
119. Солопова А. Г. и др. Современный взгляд на этиопатогенез и новые возможности диагностики миом матки (обзор) //GEORGIAN MEDICAL №6 (279) 2018 – С. 42-48.
120. Anderson D., A. Dhawan, J. Laubenthal, The comet assay in human biomonitoring, *Methods Mol. Biol.* 1044 (2013) 347–362.
121. Nersesyan A., et al., Use of single-cell gel electrophoresis assays in dietary intervention trials, *The Comet Assay in Toxicology.* 30 (2016) 314.
122. OECD, Guidelines for the Testing of Chemicals, No: 487; *In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test*, OECD, 2010.
123. 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.* 58 (8) (2017) 619–627.
124. 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* 23 (3) (2008) 153–162.
125. OECD, Guideline for the Testing of Chemicals, No: 474; *Mammalian Erythrocyte Micronuclei Test*, OECD, 1997.
126. OECD, Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, Test No. 489: *In Vivo Mammalian Alkaline Comet Assay*, OECD, 2016, pp. 1–27.

127. 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.* 12 (3) (2009) 169–176.
128. Nersesyan A., et al., Use of single-cell gel electrophoresis assays in dietary intervention trials, *The Comet Assay in Toxicology.* 30 (2016) 314.
129. Corvi R., F. Madia, In vitro genotoxicity testing-Can the performance be enhanced? *Food Chem. Toxicol.* 106 (Pt B) (2017) 600–608.
130. Fenech M., Cytokinesis-block micronucleus cytome assay, *Nat. Protoc.* 2 5(2007) 1084–1104.
131. D.A. York, J. Steinke, G.A. Bray, Hyperinsulinemia and insulin resistance in genetically obese rats, *Metabolism.* 21 (4) 277–284.
132. S. Collins, et al., Genetic vulnerability to diet-induced obesity in the C57BL/6J mouse: physiological and molecular characteristics, *Physiol. Behav.* 81 (2) (2004)243–248.
133. 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* 269 (2014) 256–264.
134. Kocael A., et al, Thee ffectson oxidative DNA damage ofl aparos copicgastric band applications in morbidly obese patients, *Can. J. Surg.* 57 (3) (2014) 183–187.
135. Kocael A., et al heeff sonoxidative DNA damage of lopicgastricband applications in morbidly obese patients, *Can. J. Surg.* 57 (3) (2014) 183–187.
136. Karbownik-Lewinska M., et al., Direct contribution of obesity to oxidative damage to macromolecules, *Neuro Endocrinol. Lett.* 33 (4) (2012) 453–461.
137. Loft S., et al., Oxidative DNA damage estimated by 8-oxydeoxyguanosine excretion in humans: influence of smoking, gender and body mass index, *Carcinogenesis* 13 (12) (1992) 2241–2247.
138. Torres-Bugarin O., et al., Genetic profile of overweight and obese school age children, *Toxicol. Environ. Chem.* 91 (4) (2009) 789–795.
139. Azzara A., et al., Dierent repair kinetic of DSBs induced by mitomycin C in peripheral lymphocytes of obese and normal weight adolescents, *Mutat. Res.* 789 (2016) 9–14.
140. N.M. Tenorio, et al., The influence of sleep deprivation and obesity on DNA damage in female Zucker rats, *Clinics* 68 (3) (2013) 385–389.

141. 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* 9 (6) (2017) 607.
142. 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).
143. 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, in *Global Summit on Obesity and Diet Management*, Los Angeles, USA, 2016.
144. K.B. Gutzkow, et al., Enhanced susceptibility of obese mice to glycidamide-induced sperm chromatin damage without increased oxidative stress, *Andrology* 4 (6) (2016) 1102–1114.
145. 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* 269 (2014) 256–264.
146. 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.* 94 (2016) 208–217.
147. 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.* 34 (3) (2015) 170–177.
148. S. Ganesan, et al., Obesity alters phosphoramidate mustard-induced ovarian DNA repair in mice, *Biol. Reprod.* 96 (2) (2017) 491–501.
149. Z. Djuric, et al., Oxidative DNA damage levels in rats fed low-fat, high-fat, or calorie-restricted diets, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 115 (2) (1992) 156–160.
150. 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.
151. S. Melnyk, et al., Effects of obesity on pro-oxidative conditions and DNA damage in liver of DMBA-Induced mammary carcinogenesis models, *Metabolites* 7 (2) (2017).
152. 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* 8 (1) (2013) e54059.
153. Burlinson B., et al., Fourth International Workgroup on Genotoxicity testing: results of the in vivo Comet assay workgroup, *Mutat. Res.* 627(1) (2007) 31–35.
  154. 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.* 169 (2016) 56–75.
  155. Jang Y. et al. Visceral fat accumulation determines postprandial lipemic response, lipid peroxidation, DNA damage, and endothelial dysfunction in nonobese Koreanmen, *J.Lipid Res.* 2003;44(12): 2356–2364
  156. Torres-Bugarin O. et al. Genetic profile of overweight and obese school-age children. *toxicol. Environ. Chem.* 2009; 91(4): 789–795.
  157. Donmez-Altuntas H. et al. Evaluation of chromosomal damage, cytostasis, cytotoxicity, oxidative DNA damage and their association with body-mass index in obese subjects, *Mutat. Res.*
  158. 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): 685–693.
  159. Hamid Z.A. et al. The association of nuclear abnormalities in exfoliated buccal epithelial cells with the health status of different agricultural activities farmers in Peninsular Malaysia, *Genes Environ.* 2016;38(1):1. *Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 2014;771: 30–36.
  160. Karbownik-Lewinska M. et al. Direct contribution of obesity to oxidative damage to macromolecules, *Neuro Endocrinol. Lett.* 2012; 33(4): 453–461.
  161. 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):98-102.
  162. Setayesh T., Nersesyan A., Haslberger A., Huber W., Haslinger E., Knasmüller S. Impact of Gallic Acid on Genotoxic and Biochemical Parameters in Mice Fed on High Fat Diet, in *Global Summit on Obesity and Diet Management*, Los Angeles, USA: 2016.

163. Cejvanovic V. et al. Markers of oxidative stress in obese men with and without hypertension, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2016;76(8): 620–625.
164. Lauby-Secretan B. et al. Body fatness and cancer-view point of the IARC working group. *N.Engl.J.Med.* 2016;375(8): 794–798.
166. Stein C.J., Colditz G.A. Modifiable risk factors for cancer. *Br. J. Cancer* 2004; 90: 299–303.
165. Stein C.J., Colditz G.A. Modifiable risk factors for cancer. *Br. J. Cancer* 2004; 90: 299–303.
166. Самородская И. В., Болотова Е. В., Бойцов С. А. Актуальные вопросы классификации ожирения// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. - №14(4). – С.103-110.
167. Smith, K. B., Smith, M. S. Obesity Statistics// Primary Care: Clinics in Office Practice – 2016. - №43(1). – P. 121-35.
168. Ladabaum U, Mannalithara A, Myer PA, Singh G. Obesity, Abdominal Obesity, Physical Activity and Caloric Intake in US Adults: 1988 to 2010// *Am J Med.*- 2014. - 127(8). - P.717-727.
169. URL: <https://www.who.int/> World Health Organization
170. URL: [www.worldmeters.info](http://www.worldmeters.info)
171. URL: [www.deathmeters.info](http://www.deathmeters.info)
172. URL: <https://stat.gov.kz>
173. Kudabayeva K, Kosmuratova R, Bazargaliyev Y, Tautanova A, Darzhanova K. markers of obesity in clinical research and practical medicine (review)// *Georgian Med News.*- 2020.- vol. 307. – P.121-127.
174. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index// *Nat Genet.* – 2010. - №42. – P. 937–948.
175. URL: <http://asia.ensembl.org/>
176. Sedaghati-khayat, B., Barzin, M., Akbarzadeh, M., Guity, K., Fallah, M.-S., Pourhassan, H., Fereidoun, A., Daneshpour, M. S. Lack of association between FTO gene variations and metabolic healthy obese (MHO) phenotype: Tehran Cardio-metabolic Genetic Study (TCGS)// *Eat Weight Disord.* -2020. - №25(1). - P.25-35.
177. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, Toplak H. European Guidelines for Obesity Management in Adults// *Obes Facts.* – 2015. - №8. - P.402–424.

178. Katta N., Loethen T., Lavie C. J., Alpert M. A. Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging// *Curr Probl Cardiol.* – 2021. - 46(3). - e100655.
179. 30. Koliaki, C., Liatis, S., & Kokkinos, A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship// *Metabolism.* – 2019. – T.92. – C.98-107.
180. Piché M. E., Tchernof A., Després J. P. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases // *Circulation research.* – 2020. – T. 126. – №. 11. – P. 1477-1500.
181. Gravina G, Ferrari F, Nebbiai G. The obesity paradox and diabetes// *Eat Weight Disord.* – 2021. - №26(4). – P.1057-1068.
182. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Bray F. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012// *International journal of cancer.* – 2015. – T. 136.- №5. – P.359-386.
183. Dalamaga M., Christodoulatos G.S., Mantzoros C.S. The role of extracellular and intracellular Nicotinamide phosphoribosyl-transferase in cancer: Diagnostic and therapeutic perspectives and challenges // *Metabolism.* – 2018. – T.82. – P.72-87.
184. Parida, S., Siddharth, S., Sharma, D. Adiponectin, Obesity, and Cancer: Clash of the Bigwigs in Health and Disease// *Int J Mol Sci.* – 2019. - №20 (10). – e2519.- P.1-27.
185. Vucenik I., Stains J. P. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2012. – vol.1271.- №1. – P. 37-43.
186. Arnold, M., Leitzmann, M., Freisling, H., Bray, F., Romieu, I., Renehan, A., Soerjomataram, I. Obesity and cancer: an update of the global impact // *Cancer epidemiology.* – 2016. – T. 41. – P. 8-15.
187. Díaz E., Rodríguez A., Martín-Loeches I., Lorente L., et al. Impact of obesity in patients infected with 2009 influenza A (H1N1) // *Chest.* – 2011. – T. 139. – №. 2. – P. 382-386.
188. Louie JK, Acosta M, Samuel MC. et al. A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1) // *Clinical Infectious Diseases.* – 2011. – T.52. – №.3. – P 301-312.

189. Nave H., Beutel G., Kielstein J. T. Obesity-related immunodeficiency in patients with pandemic influenza H1N1 //The Lancet infectious diseases. – 2011. – Т. 11. – №. 1. – P. 14-15.
190. Twig, G., Geva, N., Levine, H., Derazne, E., Goldberger, N., Haklai, Kark, J. D. Body mass index and infectious disease mortality in midlife in a cohort of 2.3 million adolescents //International Journal of Obesity. – 2018. – Т. 42. – №. 4. – P. 801-807.
191. Lighter J., Phillips M., Hochman S., Sterling S., Johnson D., Francois F., Stachel A. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission // Clinical Infectious Diseases. – 2020. – Т.71. – №. 15. – P. 896-897.
192. Степанова А.В., Кулебякин К.Ю., Кочегура Т.Н., Шестакова М.В., Ткачук В.А. Однонуклеотидные полиморфизмы в генетике сахарного диабета 2-го типа: подходы к их идентификации //Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2019. – Т.74. – №1. – С. 44-53.
193. Alonso R., Farı́as M., Alvarez V., Cuevas A. The Genetics of Obesity//Translational Cardiometabolic Genomic Medicine.-2016.-P.161–177.
194. URL: <http://www.internationalgenome.org>
195. Fairbrother U, Kidd E, Malagamuwa T, Walley A. Genetics of Severe Obesity// Curr Diab Rep. - 2018. - №18(10). - e85.
196. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity// Metabolism. – 2019. – vol.927 – P.37-50.
197. Батурин А.К., Погожева А.В., Сорокина Е.Ю., Пескова Е.В., Макурина О.Н.,Тутельян В.А. Изучение полиморфизма генов при ожирении у жителей России // Русский медицинский журнал. 2015. - Т.23. № 29. - С. 7-10.
198. Fawwad A, Siddiqui IA, Basit A., et al. Common variant within the FTO gene, rs9939609, obesity and type 2 diabetes in population of Karachi, Pakistan// Diabetes & Metabolic Syndrome Clinical Research & Reviews. – 2016. - №10(1). – P.43-47.
199. Kilpeläinen T.O., Qi L., Brage S., Sharp S.J., Sonestedt E., Demerath E. et al. Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: a

- meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children// PLoS Med.– 2011. - №8(11). - e1001116.
200. Reddon H, Gerstein HC, Engert JC, Mohan V, Bosch J, Desai D. et al. Physical activity and genetic predisposition to obesity in a multiethnic longitudinal study// Sci Rep. -2016. - №6. - e18672.
201. Хромова Н.В., Ротарь О.П., Ерина А.М., Шавшин Д.А., Алексеева Н.П., Костарева А.А., Конради А.О., Шляхто Е.В.. Взаимосвязь rs9939609 полиморфизма гена FTO с метаболическим синдромом и его компонентами в Российской популяции // Оригинальная статья. - 2013. - Том 19. - № 4. – С. 312-319.
202. Zhao NN, Dong GP, Wu W, Wang JL, Ullah R, Fu JF. FTO gene polymorphisms and obesity risk in Chinese population: a meta-analysis// World J Pediatr. – 2019. - №15(4). -P.382-389.
203. Prakash J, Mitta B, Awasthi S, Srivastava N. Association of Adiponectin Gene Polymorphism with Adiponectin Levels And Risk for Insulin Resistance Syndrome// Int J Prev Med. – 2015. - №6(1). – P.31
204. Nguyen T.M.D. Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology// Int J Prev Med.- 2020. - №11. - e136. P.1-29.
205. Космуратова Р.Н., Кудабаева Х.И., Гржибовский А.М., Керимкулова А.С., Базаргалиев Е.Ш. Связь лептина с антропометрическими характеристиками, дислипидемией и углеводным обменом у взрослых в казахской популяции // Вопросы питания. - 2021. - Т. 90, № 6.- С. 85-91
206. Nikolajevic-Starcevic J, Pleskovic A, Santl Letonja M, Jenko Pražnikar Z, Petrovic D. Polymorphisms +45T>G and +276G>T of the adiponectin gene does not affect plasma adiponectin level and carotid intima-media thickness in patients with diabetes mellitus type 2// Int Angiol.- 2014. - №33.- P.434-440.
207. Zhao S, Kusminski CM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders// Circ Res. - 2021. – Vol.128(1). - P.136-149.
208. Frankenberg ADV, Reis AF, Gerchman F. Relationships between adiponectin levels, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes: a literature review// Arch Endocrinol Metab. – 2017. - №61(6).- P. 614-622.

209. Vašura A, Blaho M, Dítě P, Kupka T, Svoboda P, Martínek A. Adiponectin in patients with metabolic syndrome and diseases of the liver, bile ducts and pancreas// *Vnitr Lek.* – 2018. - №63(12). P.945-948.
210. Gao M, Ding D, Huang J, Qu Y, Wang Y, et al. Association of genetic variants in the adiponectin gene with metabolic syndrome: A Case-Control Study and a Systematic Meta-Analysis in the Chinese Population// *PLoS One.* – 2013. - №8(4). - e58412.
211. Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity// *Comptes Rendus Biologies.* – 2017. - №340 (2). – P.87-108.
212. Apalasyam Y. D., Rampal S., Salim A., Moy F. M., Bulgiba A., Mohamed Z. Association of ADIPOQ gene with obesity and adiponectin levels in Malaysian Malays// *Mol Biol Rep.*- 2014.- №41(5). - P.2917-2921.
213. Almén, M. S., Jacobsson, J. A., Shaik, J. H., et al. The obesity gene, TMEM18, is of ancient origin, found in majority of neuronal cells in all major brain regions and associated with obesity in severely obese children// *BMC Medical Genetics.* – 2010. – vol. 11(58). – P.1471-2350.
214. Vettori A, Pompucci G, Paolini B, Del Ciondolo I, Bressan S, Dunder M, Kenanoğlu S, Unfer V, Bertelli M. Genetic background, nutrition and obesity: a review// *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.*- 2019. - №23. - P.1751-1761.
215. Prats-Puig A., Grau-Cabrera P., Riera-Pérez E., et al. Variations in the obesity genes FTO, TMEM18 and NRXN3 influence the vulnerability of children to weight gain induced by short sleep duration// *Int J Obes.* – 2013. - №37(2). - P.182-187.
216. Larder R., Sim M.F.M., Gulati P., Antrobus R., Tung Y.C.L., Rimmington D., Coll, A. P.et.al. Obesity-associated gene TMEM18 has a role in the central control of appetite and body weight regulation// *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2017. – vol.114. - №35. - P.9421-9426.
217. Koj N., Grochowalski Ł., Jarczak J., et al. The association between polymorphisms near TMEM18 and the risk of obesity: a meta-analysis// *BMC Med Genomics.* - 2021. - №14(1). - P.179.
218. Yingchang Lu, Felix R. Day, Stefan Gustafsson et al. New loci for body fat percentage reveal link between adiposity and cardiometabolic disease risk. *Nat.Commun.*–2016. -№7. - e10495.

219. Dorajoo R., Blakemore A.I.F., Sim X., et al. Replication of 13 obesity loci among Singaporean Chinese, Malay and Asian-Indian populations// *Int J Obes (Lond)*. – 2012. - №36(1). – P.159-163.
220. Rana S., Mobin M. Association of the NEGR1 rs2815752 with obesity and related traits in Pakistani females// *Ups J Med Sci*. - 2020. - №3. - P.226-234.
221. Chloe Y. Y. Cheung, Annette W. K. Tso, et al. Obesity Susceptibility Genetic Variants Identified from Recent Genome-Wide Association Studies: Implications in a Chinese Population// *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2010. – Vol.95 (3). - P.1395–1403.
222. Alharbi K. K., Richardson T. G., Khan I. A., et al. Influence of Adiposity-Related Genetic Markers in a Population of Saudi Arabians Where Other Variables Influencing Obesity May Be Reduced// *Disease Markers*.- 2014. – Vol.2014. - P.1- 6.
223. Ding X, Meng Sh, Zhou J, Yang J, Li H, Zhou W. Translational Inhibition of  $\alpha$ -Neurexin 2// *Sci Rep*. – 2020. -№10(1).- e3403.
224. Flores-Dorantes M. T., Díaz-López Y. E., Gutiérrez-Aguilar R. Environment and Gene Association With Obesity and Their Impact on Neurodegenerative and Neurodevelopmental Diseases// *Front Neurosci*. - 2020. - №14.- e.863.
225. Kasem E, Kurihara T, Tabuchi K. Neurexins and neuropsychiatric disorders // *Neurosci Res*. 2018. – vol.127. – P. 53-60.
226. Hotta, K., Nakamura, M., Nakamura, T., Matsuo, T., Nakata, Y., Kamohara, S.,Kamatani, N. et.al. Polymorphisms in NRXN3, TFAP2B, MSRA, LYPLAL1, FTO and MC4R and their effect on visceral fat area in the Japanese population// *J Hum Genet*. – 2010.- №55(11). – P.738-742.

**Е.Ш. Базаргалиев**  
**«МОЛЕКУЛЯРНО – ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЖИРЕНИЯ  
У ЭТНИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ КАЗАХОВ»**  
(монография)

**Компьютерная верстка К.Б. Сейткалиева**  
**Подписано в печать: 05.07.2022 г.**  
**Тираж:100 экз. Формат:1/16.**

**Бумага офсетная. Заказ: № 101/3461.**  
***в Редакционно-издательском центре (РИЦ),***  
***ЗКМУ имени Марата и Оспанова***  
**030019 Казахстан, г.Актобе, ул. Маресьева, 68.,**  
**Морфологический корпус, каб. 108.**  
***e-mail: [rbo@zkgmu.kz](mailto:rbo@zkgmu.kz)***