

"МАРАТ ОСПАНОВ АТЫНДАҒЫ БАТЫС ҚАЗАҚСТАН МЕДИЦИНА  
УНИВЕРСИТЕТІ" КеАҚ

Философия докторы (PhD) дәрежесін алуға бағытталған

**диссертациялық жұмыстың  
аннотациясы**

**Семіздік кезіндегі ДНҚ зақымдануын және метформиннің қан  
лимфоциттерінің ДНҚ-ның екі тізбекті үзілістеріне әсерін талдау**

мамандық: "6D 110100-Медицина"

**КОСМУРАТОВА РАЙКУЛЬ НАСРЕДДИНОВНА**

**Ғылыми кеңесші:** м.ғ.к., қауымдастырылған  
профессор Х.И.Кудабаева

**Ғылыми кеңесші:** м.ғ.д., доцент С.К.Саханова

**Шетелдік  
кеңесшілер:** MD, PhD, профессор Гржибовский  
А. М.,  
м.ғ.к., доцент Керімқұлова А. С.

Қазақстан Республикасы  
Ақтөбе қ. 2022

## АННОТАЦИЯ

**Космуратова Райкуль Насреддиновнаның** «Семіздік кезіндегі ДНҚ зақымдануын және метформиннің қан лимфоциттерінің ДНҚ-ның екі тізбекті үзілістеріне әсерін талдау», тақырыбындағы «6D110100-Медицина» Философия докторы (PhD) дәрежесін алуға бағытталған жұмысының аннотациясы.

**Ғылыми кеңесші:** м.ғ.к., қауымдастырылған профессор Х.И.Кудабаева

**Ғылыми кеңесші:** м.ғ.д., доцент С.К.Саханова.

**Шетелдік кеңесшілер:** MD, PhD, профессор Гржибовский А. М., м.ғ.к., доцент Керімқұлова А. С.

## ӨЗЕКТІЛІГІ

Семіздік қазіргі қоғамның өзекті мәселелерінің бірі болып қала береді. Семіздік проблемасы бүкіл әлемде өткір және оның одан әрі өсуі болжануда. Пандемия жағдайында семіздік және семіздікпен байланысты асқынулар, мысалы, репродуктивті функцияның бұзылуы, асқазан-ішек жолдарының аурулары (АІЖ), тірек - қимыл жүйесі, жүрек-тамыр жүйесінің патологиясы және көптеген қатерлі ісік сияқты бүкіл ұрпақ өсті. Қазіргі кезеңде семіздік созылмалы қайталанатын және прогрессивті ауру болып табылады, бұл осы жаһандық індеттің алдын-алу және бақылау үшін шұғыл шаралар қабылдауды талап етеді.

Семіздік көптеген созылмалы ауруларды күшейтеді және халықтың өмір сүру ұзақтығын төмендетеді. Бірқатар ғалымдардың пікірінше, семіздік жүрек ауруынан қайтыс болу қаупін 4 есе, онкопатология 2 есе арттырады. Осыған байланысты семіздіктің диагностикалық маркерлерін жетілдіру медицинаның өзекті міндеті болып қала береді. Сонымен қатар, диагностика мәселелерінде ғана емес, артық салмақ пен семіздіктің асқынуынан алдын алу шараларын әзірлеуде де дербестендірілген тәсіл қажет.

Жоғарыда айтылғандарға сүйене отырып, дене салмағының индексі (ДСИ) мен дезоксирибонуклеин қышқылының (ДНҚ) зақымдануы арасындағы байланысты талдау ерекше қызығушылық тудырады. Бұл зерттеулер семіздікті зерттеудің жаңа деңгейі болып табылады, оның нәтижелері осы патологияны диагностикалау мен емдеуде жеке көзқарасты дамыту үшін қажет.

Қол жетімді әдебиеттерде артық салмақ пен ДНҚ-ның зақымдануы арасындағы өзарабайланыс туралы бірыңғай пікір жоқ. Бірақ артық МТ мен семіздікке шалдыққан адамдарда генетикалық тұрақсыздықтың байланысын дәлелдейтін зерттеулердің оқшауланған нәтижелері бар. Қазіргі уақытта диагностикада молекулалық-генетикалық әдістерді қолдану кеңінен қолданылады. Алайда, семіздікке қатысты дене салмағының жоғарылауы геномның тұрақсыздығына әкелуі мүмкін деген пікір жоқ.

ДНҚ зақымдануын және жаңадан пайда болу қаупін ерте анықтау үшін маркерлерді іздеу мәселесі өзекті болып қала береді. Сонымен қатар, H<sub>2</sub>AH гистондық нұсқасының Ser-139 қалдықтарының фосфорлануы ДНҚ-ның екі қатарлы үзілістерінің индукциясына ерте жасушалық реакция екені белгілі. Бұл оқиғаны анықтау ДНҚ зақымдануының басталуы мен шешілуін бақылау үшін өте ерекше және сезімтал молекулалық маркер болып табылады.

Сонымен қатар,  $\gamma$ H2AX ошақтарының анализінде зертханалық диагностикада көптеген басқа әдістер бар, мысалы, қатерлі ісік пен қартаюды зерттеу,  $\gamma$ H2AX ошақтарының сандық анықтамасы әртүрлі дәрі-дәрмектердің тиімділігін бағалау үшін пайдалы құрал ретінде қолданылады.

Осылайша, қан лимфоциттерінің ДНҚ зақымдануына ВМІ әсерінің рөлін түсіну үшін екі ішекті ДНҚ үзілістерін зерттеу, сонымен қатар семіздікке шалдыққан науқастарда метформинді қолдану кезінде ДНҚ үзілістерін талдау қызықты болады.

Эпигенетикалық механизмдердің дамуы үшін қауіп тобын бөлу, ДНҚ-ның екі қатарлы үзілістерінің деңгейін анықтау геномдық тұрақсыздықтың дамуын болжау пайызын және одан әрі онкопатологияның дамуын сенімді түрде арттырады. Бұл өз кезегінде терапияның тиімділігін арттырады және семіздікке шалдыққан науқастарда канцерогенездің алдын-алуды уақтылы бастауға мүмкіндік береді.

Мұндай зерттеулер Қазақстан Республикасында жүргізілген жоқ, сондықтан осы проблеманы зерделеу қажеттігі туындайды.

### **Біздің зерттеудің мақсаты:**

Семіздіктің қан лимфоциттерінің ДНҚ-ның екі қатарлы үзілістерімен байланысын зерттеу және метформиннің ДНҚ-ның зақымдалуына әсерін талдау.

### **Бұл мақсатқа жету үшін келесі зерттеу міндеттері орындалу тиіс:**

1. Батыс Қазақстан халқының артық салмағы мен семіздігіне кешенді клиникалық-зертханалық бағалау жүргізу.
2. Дене салмағының индексіне байланысты қан лимфоциттерінің ДНҚ зақымдану деңгейін зерттеу.
3. Семіздікпен ауыратын науқастарда метформинді қолданған кезде қан лимфоциттерінің ДНҚ үзілістеріне талдау.

### **Ғылыми жаңалығы:**

1. Зерттеу шеңберінде алғаш рет Қазақстанның батыс өңірінің ересек тұрғындарында лептин мен ДСИ өзара байланысы зерттелді
2. Алғаш рет дене салмағының индексін ескере отырып, қан лимфоциттерінің ДНҚ зақымдану деңгейі зерттелді.
3. Алғаш рет семіздікпен ауыратын науқастарда метформинді қолданған кезде лимфоциттердің ДНҚ-ның жыртылуына талдау жасалды.
4. Алғаш рет артық салмақ пен семіздік кезінде ДНҚ тұрақсыздығына әсер ететін қауіпті факторлар анықталды.

### **Тәжірибелік маңыздылығы**

Лимфоциттердің ДНҚ зақымдануы мен ДСИ арасындағы байланыс туралы ғылыми деректерді кешенді зерттеу нәтижелерін геномның тұтастығын диагностикалаудың жеке ерте әдісі үшін қолдануға болады.

Лептин мен инсулинге төзімділікті бақылау семіздікке шалдыққан науқастарда қатерлі ісікке дейінгі өзгерістердің пайда болу қаупін ерте анықтау үшін диагностиканы жетілдірудің маңызды бөлігі бола алады.

Зерттеу нәтижелерін мемлекеттік органдар семіздікпен ауыратын науқастарда қолайсыз нәтижелер мен асқынуларды болжау үшін емдеу стандарттары мен хаттамаларын әзірлеу кезінде қолдана алады.

### **Қорғауға шығарылатын негізгі ахуалдар**

1. Қазақстанның Батыс аймағындағы ересектерде артық салмақ жиілігі 48% құрады, ал әйелдерде семіздік (1,7 есе) және артық салмақ (2,4 есе) жиі кездеседі.

2. Лептин концентрациясының ДСИ-мен, инсулин деңгейімен және НОМА индексімен айтарлықтай байланысы анықталды.

3. ДНҚ-ның зақымдану қаупін талдау, шешім ағашы «ДСИ  $\geq 39,4$ » және «Бел/бойы индексі  $\geq 0,7$ » негізгі факторларының бірінің болуы «Үзіліс ошақтары бар жасушалар» тұрғысынан абсолютті тәуекел деңгейін жоғарылататынын көрсетті. «Бір жасушаға ошақтардың орташа саны» индикаторы үшін үш негізгі статистикалық маңызды қауіп факторы «ДСИ,  $\text{кг}/\text{м}^2 \geq 39,4$ » және «HbA1C-гликирленген гемоглобин, %  $\geq 5,6$ » болып табылады.

4. Семіздікке шалдыққан науқастарда 3 ай бойы 850 мг/тәул. дозада метформинді пероральді қолдануы (ДСИ 30  $\text{кг}/\text{м}^2$  жоғары) ДНҚ үзілістерінің бір жасушаға ошақтардың орташа санының төмендеуіне және қалпына келтіру деңгейінің жоғарылауына әкеледі.

**Жұмыс апробациясы.** Диссертацияның негізгі ахуалдары ҚЕАҚ «Марат Оспанов атындағы БҚМУ» Ғылыми-проблемалық комиссиясының кеңейтілген отырысында баяндалды. Орындалған зерттеулердің нәтижелері бақыланды:

- III халықаралық ғылыми-білім беру конференциясы//Minerva medica//Ақтөбе, Қазақстан, 25-26 сәуір 2019 ж.

- «Ғылыми идеядан командалық жобаларға» атты халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция (Ақтөбе, 25-26 қазан 2019 ж.), М.Оспанов атындағы БҚМУ.

- «Ғылым және инновациялар 2021: даму бағыттары мен басымдықтары» халықаралық конференциясының материалдары Австралия, Мельбурн, 7 шілде, 2021 ж.

- «Қазіргі заманғы медицинаның өзекті мәселелері» Каспий маңы мемлекеттерінің VI халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Астрахань, 7-8 қазан 2021 ж.).

- Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің 65 жылдығына арналған «Ғылым: кеше, бүгін, ертең» жас ғалымдардың LXI халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясы (Ақтөбе, 27 сәуір 2022 ж.).

**Диссертация тақырыбындағы басылымдар.** Диссертация тақырыбы бойынша 10 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде 4 мақала Scopus ақпараттық базасында индекстелген басылымдардағы мақалалар; Қазақстан Республикасы Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдарда 2 мақала; Ресей ұлттық ақпараттық-талдау жүйесіндегі 1 мақала; 3 тезис – Халықаралық ғылыми-практикалық конференциялар жинағында. Барлық мақалалар мен тезистерді докторант ғылыми жетекшілердің басшылығымен өзі жазған, жетекшілер ақыл кеңес беріп, түзетулер енгізген. Докторант өзі ғылыми әдебиеттерге шолу жасап, зерттеу топтарына науқастарды жинаған. Сонымен қатар, докторант алынған нәтижелерді талдап, статистикалық өңдеу жүргізген.

Зерттеу ғылыми-техникалық шенберінде жүргізілді:

1. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі қаржыландырумен «Қазақстан Республикасының экологиялық қолайсыз аумақтарда тұрғындардың экологиялық жүктемені азайту, медициналық қамтамасыз ету, әлеуметтік қорғау және абаттандырудың ғылыми-әдістемелік негіздерін әзірлеу» 2017-2019 ж. Тіркеу нөмірі: 0117RK00026.

2. «Қазақ популяциясындағы семіздіктің молекулярлық-генетикалық аспектілері» тақырыбы бойынша, тіркеу нөмірі 0119RK10255 Марат Оспанов атындағы БҚМУ гранттық қаржыландырумен ғылыми-техникалық жоба.

**Зерттеу нәтижелерін ендіру.** 1) Зерттеу нәтижелері АМО эндокринология бөлімшесі мен Ақтөбе қаласындағы қалалық емханалардың тәжірибесіне енгізілді;

2) Зияткерлік меншік – 2 авторлық куәлік;

3) Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің «Ересектер және балалар эндокринологиясы» мамандығы бойынша №1 Ішкі аурулар кафедрасында резидентураның оқу жоспарына енгізілді. Диссертациялық жұмыстың негізгі ережелері дәріс материалында және практикалық жаттығулар кезінде қолданылады.

**Автордың жеке үлесі.** Ғылыми зерттеулердің мақсаттары мен міндеттерін әзірлеу, клиникалық, зертханалық, молекулалық зерттеулердің мәліметтерін жинау және үйлестіру, зерттеу нәтижелерін статистикалық өңдеу, қорытындылар мен ұсыныстарды тұжырымдау.

**Жұмыс құрылымы мен көлемі.** Диссертация компьютерлік мәтіннің 107 бетінде баяндалған және келесі бөлімдерден тұрады: кіріспе, әдебиеттерге шолу, зерттеу материалдары мен әдістері, зерттеу нәтижелері, нәтижелерді талқылау, тұжырымдар, тәжірибелік кенестер, қолданылған әдебиеттер тізімі, қосымшалар. Библиография 196 дерек көзін қамтиды, оның ішінде 186

ғылыми шетелдік әдебиеттер. Докторлық диссертация өткізілген ғылыми жұмыстың мәнін көрсететін 42 кесте және 53 суретпен безендірілген.

## **ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ**

### **Зерттеу сипаттамасы.**

Ғылыми - зерттеу жұмысын Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан Медицина Университеті жанындағы биоэтикалық комитет мақұлдады (09.04.2019 ж. №17 хаттама).

### **Зерттеу дизайны**

**1-кезең: Қазақстанның батыс өңіріндегі ересек халықтың артық дене салмағы мен семіздігінің Клиникалық-зертханалық сипаттамасы** (Бір мезеттік көлденең зерттеу).

Зерттеудің бұл кезеңі ҚР ДСМ 2017-2019 жылдарға қаржыландыратын "Қазақстан Республикасының Экологиялық қолайсыз аумақтарының экологиялық жүктемесін азайту, медициналық қамтамасыз ету, әлеуметтік қорғау және сауықтырудың ғылыми – әдіснамалық негіздерін әзірлеу" ҒТБ шеңберінде орындалды (тіркеу нөмірі: 0117РК00026).

Зерттеу Батыс Қазақстан (Ақтөбе және Батыс Қазақстан облыстары) аумағында жүргізілді. Қосу критерийлері: қатысушылардың жасы-18 жастан бастап; ғылыми зерттеуге қатысу үшін қол қойылған ақпараттандырылған келісім. Ерекшелік критерийлері: сыртартқысында эндокриндік аурулардың (қант диабеті, қалқанша без және бүйрек үсті бездері аурулары), ішкі ағзалардың созылмалы декомпенсацияланған аурулары, жүктілік, лактация. Науқастарды қабылдау қоғамдық орындардағы халықтың жас-жыныстық құрамын ескере отырып, кездейсоқ таңдау әдісімен жүргізілді. Зерттеуге қатысушылар саны 1200 адамды құрады.

### **2 кезең: Семіздік және ДНҚ зақымдануы**

Зерттеу "Қазақ популяциясындағы семіздіктің молекулярлық-генетикалық аспектілері" тақырыбы бойынша 0119РКИ0255 тіркеу нөмірі жоғары оқу орны гранты шеңберінде Хельсинки декларациясына сәйкес орындалды. Марат Оспанов атындағы БҚМУ 09.04.2019 жылғы №17 биоэтикалық комиссиясымен мақұлданған. Зерттеу екі кезеңде жүргізілді.

*2.1 ДСИ көрсеткішіне байланысты қан лимфоциттерінің ДНҚ зақымдану деңгейін зерттеу (бір уақытта сипаттамалық зерттеу).*

Зерттеуге пациенттерді қабылдау Ақтөбе қаласында жүргізілді. Іріктеу Ақтөбе қаласы халқының жас-жыныстық құрамын ескере отырып құрылған. Іріктеме көлемі 18-60 жас аралығындағы 236 пациентті құрады, қатысушылар зерттеуге қатысу үшін ақпараттандырылған келісімге қол қойды. Қатысушылар арасында созылмалы декомпенсацияланған аурулары, жүктілігі, жаман әдеттері бар (темекі шегетіндер, есірткі, алкоголь қолданатындар) адамдар алынып тасталды.

Семіздіктің лимфоциттердің ДНҚ-ның екі қатарлы үзілістерімен байланысы зерттелді. Науқастарды қабылдау қоғамдық орындардағы халықтың жас-жыныстық құрамын ескере отырып, кездейсоқ таңдау әдісімен жүргізілді. Зерттеулерге іріктеу үшін пациенттерді зерттеуге шақырған еріктілер (резиденттер) қатысты. Бас жиынтықтың репрезентативтілігін қамтамасыз ету мақсатында 95% ( $\alpha=5\%$ ) сенімді аралықпен іріктеме көлемі есептелген. Іріктеме көлемі - 236 адамды құрады.

Зерттеу қатысушыларының бойының және салмағының параметрлері бойынша ДСИ мынадай формула бойынша есептелді: ДДҰ жіктелуіне сәйкес салмақ (кг)/бой м<sup>2</sup>.

Қатысушылар 5 топқа бөлінген: 1 топ – ДСИ бақылау 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup> - қалыпты салмақ, 2 топ-25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup> ДСИ артық дене салмағы, 3 топ - 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup> ДСИ 1 дәрежелі семіздік, 4 топ - ДСИ 35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup> - 2 дәрежелі семіздік, 2 - дәрежелі семіздік, 5-топ ДСИ  $\geq 40$ кг / м<sup>2</sup>-3-дәрежелі семіздік жасы, жынысы бойынша матч өткізілді (2-сурет).

Бес топтың әрқайсысында жырттылу ошақтары бар жасушалар, тұтастай фокустар, жасуша жырттылуының диаметрі, бір жасушаға  $\gamma$ -H2AX ошақтарының орташа саны, бояу қарқындылығы, екі канал бойынша оң жасушалардың пайызы талданды: FITC - үзілістер және APC – репарация.

*2.2 Семіздікке шалдыққан емделушілерде метформинді қолдану кезінде лимфоциттердің ДНҚ үзілістерін талдау (проспективті зерттеу).*

Зерттеуге қатысуға ерікті келісім 18-60 жас аралығындағы 33 семіздікпен ауыратын науқастан алынды. Бақылау барысында алты тексерілуші түрлі себептер бойынша одан әрі қатысудан бас тартты (препараттың нашар төзімділігі, қайта келуге келмегені, себептерін түсіндірместен бас тарту, жүктіліктің болу себебі бойынша 1 қатысушы). Препаратты қабылдау кезінде елеулі жағымсыз құбылыстар байқалмады. Нәтижесінде 27 науқас зерттеуді аяқтады. Қатысушылар арасында созылмалы декомпенсацияланған аурулары бар, зиянды әдеттері бар (темекі шегетіндер, есірткі, алкоголь қолданатындар), жүкті әйелдер, лактация кезеңіндегі әйелдер алынып тасталды. Лимфоциттердің ДНҚ зақымдану көрсеткіштерін зерттеу Марат Оспанов атындағы БҚМУ ғылыми-практикалық орталығының (ҒӨО) базасында жүргізілді.

Қан лимфоциттерінің ДНҚ-ның екі ішекті жырттылу көрсеткіштерінің динамикасын зерттеу үшін пациенттерге метформин тағайындалды. Семіздікке шалдыққан зерттеуге қатысушылар 3 ай бойы метформин препаратын 850 мг тәуліктік дозада қабылдады.

### **Клиникалық-биохимиялық зерттеу әдістері**

Антропометрияны жүргізу кезінде мынадай параметрлер енгізілді: салмағы (кг), бойы (м), ДСИ кг/м<sup>2</sup>, бел көлемі (см), жамбас көлемі(см).

Зертханалық талдауларға қан сынамаларын алу таңертең аш қарынға жүргізілді. Қан сарысуындағы лептин концентрациясы нг / мл ИФТ әдісімен анықталды - қатты фазалы иммуноферментті талдау. Липидтердің күйін

бағалау: жалпы ХС энзимативті (СНОD-РАР) әдісімен анықталды. ТТЛ деңгейі Фридвальд формуласы бойынша есептелді (жалпы холестерин концентрациясын, жоғары тығыздықтағы липопротеидтер мен триглицеридтерді қолдану арқылы). Зерттеу үшін ЖТЛП колориметриялық әдіс қолданды. Липидтік бейіннің деректерін бағалау кезінде NСЕР/АТРІІІ сарапшыларының ұсынымдарына бағдарланды: гиперхолестеринемия үшін жалпы ХС>5,2 ммоль/л деңгейі қабылданды, гипертриглицеридемияға ТГ>1,7 ммоль/л деңгейі жатқызылды. Атерогендік коэффициент(КА) келесі формулаға сәйкес анықталды:  $КА=(ОХ-ЖТЛП): ЖТЛП$

Аш қарынға қан глюкозасын анықтау 12 сағаттық аштықтан кейін жүргізілді. Глюкозаны фотометриялық әдіспен анықтады (анықтамалық мәндер 3,89-5,83), нәтижелері ммоль/л-ге бағаланды, аш қарынға қан плазмасындағы инсулин деңгейі ішкі және сыртқы сапа бақылауын сақтай отырып, иммуноанализ әдісімен анықталды (анықтамалық мәндер 2,7-29,1). Нәтижелер мкМЕ/мл-де бағаланды. Инсулинге төзімділік индексі (IR NОМА) формула бойынша есептелді:  $IR NОМА = \text{глюкоза аш қарынға} \times \text{инсулин аш қарынға} / 22,5$ . Инсулинге төзімділік индексі 2,7-ден аспайды.

*Қан лимфоциттерінің ДНҚ-ның екі қатарлы үзілістерін талдау.*

Лимфоциттердің ДНҚ үзілуін талдау мақсатында "AKLIDES" (Германия) аппаратында фосфорланған  $\gamma$ -H2AX (Ser 139) және 53BP1 сандық анықтау үшін жанама иммунофлюоресценттік талдау қолданылды. Нәтижелерді бағалау үшін AKLIDES® Nuk жүйесінің және тиісті бағдарламалық қамтамасыз етудің көмегімен объект тасымалдаушыларына автоматты талдау жүргізіледі. Талдау бағдарламалық қамтамасыз етудің көмегімен жағу орнына 100 жасушаны есептеу жолымен жүргізіледі, мынадай көрсеткіштер бағаланды: жыртылу ошақтары бар жасушалар, тұтастай фокустар, жасуша жыртылу диаметрлері, бір жасушаға  $\gamma$ -H2AX ошақтарының орташа саны, бояу қарқындылығы, оң жасушалардың пайызы.

### **Зерттеу нәтижелерін статистикалық өңдеу әдістері**

Сандық айнымалылардың сипаттамалық статистикасы "M ± S" түрінде ұсынылған - стандартты ауытқуы бар орташа. Манн-Уитнидің параметрлік емес өлшемі екі топты сандық айнымалылармен салыстыру үшін қолданылды. Үш немесе одан да көп топтар Краскел-Уоллис әдісімен салыстырылды. Бинарлық және номиналды көрсеткіштер Пирсон Хи-квадрат өлшемі бойынша топтар арасында салыстырылды. Корреляцияны талдау үшін Спирман әдісі қолданылды (рангтық корреляциясы).

Негізгі бинарлық көрсеткіштерді болжау модельдерін құру үшін жіктеу ағашы қолданылды. Бұл әдіс респонденттерді тәуекел сыныптарына бөлу кезінде тәуелсіз факторлардың тиісті деңгейіне байланысты мақсатты оқиғалардың ықтималдығын бағалауға мүмкіндік береді. Алынған модельдердің сапасы ROC талдау арқылы бағаланды. Статистикалық сенімділік деңгейі 0,05 деп саналды. Статистикалық деректерді өңдеу Statistica 10 бағдарламалық пакеттерін қолдану арқылы жүзеге асырылады.



## ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ

**Қазақстанның Батыс аймағының ересек тұрғындарындағы артық ДС мен семіздіктің клиникалық-зертханалық сипаттамасы.**

Зерттеу Батыс Қазақстан (Ақтөбе және Батыс Қазақстан облыстары) аумағында жүргізілді. Қосу критерийлері: 18 жастан асқан ересектер; зерттеуге қатысуға құжатталған келісім.

Ерекшелік критерийлері: сыртартқысында эндокриндік аурулардың (қант диабеті, қалқанша без және бүйрек үсті бездері аурулары), ішкі ағзалардың созылмалы декомпенсацияланған аурулары, жүктілік, лактация. Науқастарды қабылдау қоғамдық орындардағы халықтың жас-жыныстық құрамын ескере отырып, кездейсоқ таңдау әдісімен жүргізілді. Зерттеуге қатысушылардың жалпы саны 1200 адамды құрады.

Біздің зерттеуімізде Қазақстанның батыс өңіріндегі артық салмақтың жиілігі ересектерде 48% - ды құрады, оның 25% - ы артық дене салмағын және 23% - ы семіздікті құрайды. Әйелдерде семіздік (1,7 есе) және артық салмақ (2,4 есе) жиі кездеседі.

Ерлер мен әйелдер арасында семіздік пен артық ДС таралуын талдау көрсеткіштер арасындағы айтарлықтай айырмашылықтарды көрсетті. Артық ДС ( $70,37 \pm 3,16\%$ ) ( $p < 0,001; t = 7,02$ ) және семіздік ер жынысты адамдармен салыстырғанда ( $29,63 \pm 4,86\%$  және  $36,96 \pm 4,77\%$  тиісінше) ( $63,04 \pm 3,65\%$ ) ( $p < 0,001; t = 4,33$ ) әйел жынысты адамдардың көпшілігінде байқалды.

Ең үлкен айырмашылық артық салмақ жиілігі ( $p < 0,001; t = 11,86$ ) және семіздік бойынша 1 ст. ( $p < 0,001; t = 5,98$ ). 2 дәрежелі семіздікпен әйелдер мен ерлердің арасындағы айырмашылық азаяды. Көбінесе әйелдер семіздікпен және артық салмақпен ауырады, семіздікпен екі есе көп ( $p < 0,001; t = 4,33$ ) және артық салмақпен 3 есе көп ( $p < 0,001; t = 7,02$ ).

18-60 жас аралығындағы семіздік деңгейі ерлер арасында 12,88% - ға дейін, әйелдер арасында 23,88% - ға дейін. Бірақ 18-20 жас аралығындағы топта таралуы ерлерде жоғары, содан кейін 20-30 жас тобында ол әйелдерде асып түседі, 40-50-60 жас аралығындағы айырмашылықтардың шыңына жетеді ( $p < 0,001, t = 3,52$  ;  $p < 0,05, t = 2,27$ ). Әйелдер арасында семіздіктің таралуы ерлерге қарағанда бір жарым есе жоғары.

18-60 жас аралығындағы семіздік деңгейі ерлер арасында 12,88% - ға дейін, әйелдер арасында 23,88% - ға дейін деңгейді құрайды. Бірақ 18-20 жас аралығындағы топта таралуы ерлерде жоғары, содан кейін 20-30 жас тобында ол әйелдерде асып түседі, 40-50-60 жас аралығындағы айырмашылықтардың шыңына жетеді ( $p < 0,001, t = 3,52$  ;  $p < 0,05, t = 2,27$ ). Әйелдер арасында семіздіктің таралуы ерлерге қарағанда бір жарым есе жоғары.

Әрі қарай, тексерілгендердің салмағына байланысты қан липидтерінің деңгейіне талдау жасалды. Деректерді талдау кезінде ОХ, ТГ, ЛПНП, атерогендік коэффициенттің мазмұны - HDL-ден басқа, ДС өсуімен сызықтық ұлғаю байқалады, онда көрсеткіштердің табиғи төмендеуі байқалады.

## **ДСИ байланысты қан сарысуындағы лептин концентрациясы**

Біздің зерттеуімізде қандағы айналымдағы лептин дене салмағының индексін, сондай-ақ липидті спектр мен көмірсулар алмасуын ескере отырып бағаланды. Спирменның корреляция коэффициентін қолдана отырып, лептин концентрациясының липидті профильмен, көмірсулар алмасуымен және антропометриялық деректермен байланысын талдау ДСИ ( $\rho=0,57^{**}$ ,  $p<0,01$ ), инсулин деңгейімен ( $\rho=0,28^{**}$ ,  $p <0,01$ ) және NОМА индексімен ( $\rho=0,21^*$ ,  $p <0,05$ ) оң байланыс бар екенін көрсетті. Лептин деңгейі 3 дәрежелі семіздікпен ең жоғары.

Сарысудың лептин құрамына жүргізілген талдау жас ерекшелігіне байланысты топтар арасында елеулі айырмашылықтар жоқ ( $df=3$ ;  $p=2,32$ ).

Сарысудағы лептин құрамының мәндерін талдау жынысы бойынша айтарлықтай айырмашылықтарды көрсетті. Әйелдерде ол 24,20 нг/мл, ерлерде - 12,89 нг/мл құрады. Біздің зерттеуімізде лептиннің сарысулық концентрациясының статистикалық маңызды айырмашылығы зерттелетін әйелдер тобында ерлер тобына қатысты анықталды ( $P < 0,0001$ ).

Ұқсас гендерлік айырмашылықтар басқа жұмыстарда анықталды, сонымен қатар екі жыныста да лептин деңгейінің ДСИ-мен оң арақатынасы анықталды. Гендерлік айырмашылықтар лептин секрециясын бақылауға қатысатын және нейрогуморальды май тінінің белсенділігіне шешуші әсер ететін жыныстық гормондардың әсерінен болады.

Осылайша, біздің жұмысымызда сарысудағы лептиннің мөлшері ДСИ-мен байланысты, ең жоғары көрсеткіштер ДСИ 40 кг/м<sup>2</sup> кезінде байқалды; лептиннің инсулинмен және NОМА индексімен тікелей байланысы анықталды.

## **ДСИ байланысты қан лимфоциттерінің ДНҚ зақымдану деңгейін зерттеу**

Семіздіктің лимфоциттердің ДНҚ-ның екі қатарлы үзілістерімен байланысы зерттелді. Зерттеудің осы кезеңінде зерттелгендердің жалпы саны 236 қатысушыны құрады (бір пациентте - қан гемолизі). Қан лимфоциттерінің ДНҚ зақымдану деңгейін зерттеу үшін дене салмағы индексінің көрсеткішіне байланысты келесі көрсеткіштер талданады: "Үзілістер ошақтары бар жасушалар", "Жалпы фокустар", "Жасуша үзілістерінің диаметрі", "Бір жасушаға арналған ошақтардың орташа саны", "жарқыл қарқындылығы", "Зақымдалған жасушалардың пайызы".

Үзілістер арнасы бойынша ДСИ-е байланысты ДНҚ-ның зақымдалуы 6 индикатордың 5-і салыстырылған бес топ арасында статистикалық тұрғыдан айтарлықтай ерекшеленетінін көрсетті. Неғұрлым елеулі айырмашылықтар «18,5-24,9» тобына қатысты «30,0-34,9» тобында «Бір жасушадағы ошақтардың орташа саны, n» көрсеткіші бойынша табылды (орташа 1,6 n;  $P < 0,0001$ ); «18,5-24,9» тобына қатысты «40,0-ден және одан

жоғары» тобындағы «Жалпы фокустар, n» көрсеткіші (орташа 30,9 n;  $P < 0,0001$ ); «35,0-39,9» тобына қатысты «40,0 және одан жоғары» тобындағы «Үзілістер ошақтары бар жасушалар, n» көрсеткіші (орташа 27,1 n;  $P < 0,0001$ ).

6 параметрдің 1-і қалпына келтіру арнасындағы ДСИ-е байланысты ДНҚ зақымдануы бес салыстырылған топ арасында айтарлықтай ерекшеленді. «30,0-34,9» тобына қатысты «жарқыл қарқындылығы, AU» көрсеткіші бойынша «40,0 және одан жоғары» тобында статистикалық маңызды айырмашылық табылды (орташа 173,6 AU;  $P < 0,0001$ ). «Жасушаның жарылуы диаметрі, мкм» ( $P > 0,7831$ ) бес топ арасындағы ең біртекті таралу көрсеткіштерде байқалады.

Зерттелген топтарда "Үзілістер ошақтары бар жасушалар" көрсеткішінің динамикасы артуы байқалады және тек 5-топта бақылау тобымен салыстырғанда ДНҚ үзілістері бар жасушалар санының 2,9 есе айтарлықтай өсуі байқалады, бұл ретте репарация деңгейі шамалы өзгереді және ДНҚ үзілістерінің санын жаппайды.

Топтарда "Бір жасушаға ошақтардың орташа саны" көрсеткішінің артуы байқалады және тек семіздіктің 3 дәрежесі бар адамдарда бақылау тобымен салыстырғанда ДНҚ үзілістері бар жасушалар санының 4,6 есе айтарлықтай өсуі байқалады, бұл ретте репарация деңгейі аздап өзгереді және ДНҚ репарациясын қалпына келтірмейді.

### **ДНҚ-ның зақымдалуына жас пен жыныстың әсері**

ДНҚ зақымдануы мен жас ерекшеліктеріне талдау жасалды. 29,9 жасқа дейінгі алшақтық диаметрлерінің медианасы (Me [LQ; UQ]) 0,49 [0,382;0,612]  $\mu\text{m}$ ; 30-39,9 жас - 0,481 [0,429;0,542]  $\mu\text{m}$ ; 40-49,9 жас – 0,452 [0,377;0,565]  $\mu\text{m}$ ; 50 жастан жоғары – 0,489 [0,448;0,563]  $\mu\text{m}$ . Жас санаттары арасында маңызды айырмашылықтар анықталған жоқ (Kruskal-Wallis test:  $H = 2,61$ ;  $p = ,4557$ ).

29,9 жасқа дейінгі бір жасушадағы үзілістердің орташа саны 0,020 [0,009;0,902]; 30-39,9 жыл - 0,014 [0,016;0,800]; 40-49,9 жыл – 0,042 [0,007;0,546]; 50 жылдан астам – 0,049 [0,009;1,016]. Медианалық тестті жүргізу кезінде әртүрлі жас топтары арасындағы маңызды айырмашылық анықталды (Chi-Square = 10,39;  $p = ,0155$ ).

Ең үлкен айырмашылықтар екінші топта (артық салмақ массасы), әйелдер арасында 16,9% және ерлер арасында 26,8% байқалады. Барлық алты көрсеткіш бойынша жынысты ескере отырып салыстырулар. ДНҚ-ның бұзылу каналы бойынша зақымдану көрсеткіштерін жынысы бойынша салыстыру (Mann-Whitney Test). Жынысы бойынша анағұрлым елеулі

айырмашылықтар анықталды, әйелдерде «Үзілістер ошақтары бар жасушалар» көрсеткіштері орта есеппен 1,3 есеге басым болды ( $P = 0,0252$ ); «Бір ұяшықтағы үзілістердің орташа саны» көрсеткіші 30%-ға ( $P = 0,0251$ ); көрсеткіші «зақымдалған жасушалардың пайызы» ерлермен салыстырғанда 26% ( $P = 0,0203$ ). Шамасы, бұл әйелдерде гормоналды және метаболикалық бұзылулардың жиілігіне байланысты.

### **«Үзіліс ошақтары бар жасушалар» көрсеткіші дамуының қауіпті сыныптарын қалыптастыру**

Зерттеу міндеттерінің бірі-жаңа пациенттерге жедел диагноз қою мүмкіндігі болып табылады. Осы мақсатта барлық пациенттер әсер етуші факторлардың үйлесімін қолдана отырып, мақсатты оқиғаның бірнеше қауіпті сыныптарына бөлінеді және одан әрі қауіп деңгейі бойынша сыныптарға бөлінеді. Бұл мәселені шешу үшін ағаштарды жіктеу әдісі өзін дәлелдеді.

Салынған ағаш шешімдерінің болжамды сапасын бағалау үшін AuROC, сезімталдық және ерекшелік сияқты көрсеткіштер қолданылады. Егер AuROC мәні 0,75 – тен аз болса, онда ағаштың болжамды қасиеттері төмен деңгейде, мәні 0,75-тен жоғары-орташа деңгейдегі болжамды сапа және 0,85-тен жоғары мәндер модельдің жоғары болжамды сапасын көрсетеді.

"Үзіліс ошақтары бар жасушалар" нысаналы көрсеткішінің тәуекелдеріне бір факторлы талдау жүргізу нәтижелері бойынша тәуекел дамуының негізгі статистикалық маңызды үш факторы абсолюттік тәуекел деңгейі 42,1% - дан астам "ДСИ, кг/м<sup>2</sup>  $\geq 39,4$ ", "ДСИ топтары (40,0 және одан жоғары)" және "Бел индексі/өсуі  $\geq 0,6$ " болып табылады деп қорытынды жасауға болады. Үш негізгі фактордың біреуінің болуы осы көрсеткіштің тәуекел деңгейін 2,4 еседен астам арттырады.

"Бір жасушаға шаққанда ошақтардың орташа саны" нысаналы көрсеткіші үшін "Бір жасушаға шаққанда ошақтардың орташа саны" нысаналы көрсеткіші үшін қауіпті дамытудың негізгі статистикалық маңызы бар үш факторы абсолюттік тәуекел деңгейі 80% - ға дейін "ДСИ, кг/м<sup>2</sup>  $\geq 39,4$ " және "HbA1c-гликирленген гемоглобин, %  $\geq 5,6$ " болып табылады.

### **Семіздікке шалдыққан тұлғаларда метформинді қолдану кезінде қан лимфоциттерінің ДНҚ үзілістерінің талдау**

Зерттеудің осы кезеңінде семіздікке шалдыққан адамдарда қолданғанға дейін және одан кейін метформиннің лимфоциттердің ДНҚ-ның жырттылу деңгейіне әсері бойынша пилоттық зерттеу жүргізілді. Талдау Вилкоксон критерийін қолдану арқылы жүргізілді, өйткені зерттеуде 2 уақыт кезеңі бөлінген. Әдістің негізгі міндеті-өлшеу арасындағы көрсеткіштің өсу немесе төмендеу бағытында статистикалық маңызды өзгерістері болған-болмағанын анықтау.

Зерттеуге 27 науқас қатысты. Қан лимфоциттерінің ДНҚ жыртылу динамикасын зерттеу мақсатында пациенттерге 3 ай бойы тәулігіне 850 мг тәуліктік дозада пероральді метформин препараты тағайындалды. Препаратты қабылдау кезінде жағымсыз көріністер байқалмады.

Метформинді қолданғанға дейін және қолданғаннан кейін ДНҚ-ның зақымдануына талдау жасалды.

Метформинді қабылдағанға дейін бір жасушаға үзілістердің орташа санының көрсеткіші  $0,41 \pm 0,010$  құрады, метформинді тағайындағаннан кейін  $0,30 \pm 0,086$  дейін (26,82% - ға) ( $p < 0.0001$ ) төмендеді.

Метформинді қабылдағанға дейін және қабылдағаннан кейін репарация арнасы бойынша сандық көрсеткіштер динамикасын талдау.

Метформинді қабылдағаннан кейін "Бір жасушаға репарацияның орташа саны" көрсеткіші бойынша репарация деңгейінің препарат қабылдау басталғанға дейінгі салыстырғанда 47,5% - ға нақты елеулі жоғарылауы байқалады.

Алынған нәтижелерге сүйене отырып, қарастырылып отырған уақыт кезеңінде бір жасушаға орташа репарация саны көрсеткішінен басқа жөндеу арнасы бойынша барлық көрсеткіштер статистикалық тұрғыдан өзгермейді деген тұжырымға келуге болады. Метформинді қолдану кезінде ДНҚ талшықтарының репарациясының жоғарылауы ДНҚ-ның зақымдалуына жауап беретін жасушаішілік бақылау нүктелерін белсендірумен және жасушалардың имортациялануын басумен байланысты.

## ҚОРЫТЫНДЫ

Алынған нәтижелер бойынша келесі **қорытындылар** жасалды:

1. Қазақстанның батыс өңірінде ересектердегі артық салмақтың жиілігі 48% - ды құрады, оның 25% - ы артық дене салмақты және 23% - ы семіздікті құрайды. Әйелдерде семіздік (1,7 есе) және артық салмақ (2,4 есе) жиі кездеседі.

2. Лептин концентрациясының ДСИ ( $p=0,57$ ,  $p<0,01$ ), инсулин деңгейімен ( $p=0,28$ ,  $p<0,01$ ) және НОМА индексімен ( $p=0,21$ ,  $p<0,05$ ) сенімді оң байланысы анықталды.

3. Семіздік кезінде ДНҚ зақымдануының "жыртылу ошақтары бар жасушалар" көрсеткіші бойынша 3 дәрежеде 2,9 есе және бақылау тобымен салыстырғанда "Бір жасушаға шаққанда ошақтардың орташа саны" көрсеткіші бойынша 4,6 есе артуы дәлелденді.

4. ДНҚ зақымдану қаупін талдау шешім ағашы негізгі факторлардың бірі "ДСИ  $\geq 39,4$ " және "Бел индексі/өсуі  $\geq 0,7$ " болуы "Жыртылу ошақтары бар жасушалар" көрсеткіші бойынша абсолюттік тәуекел деңгейін 84,6% - ға дейін арттыратынын көрсетті. "Бір жасушаға шаққанда ошақтардың орташа саны" нысаналы көрсеткіші үшін тәуекел дамуының негізгі статистикалық маңызды үш факторы абсолюттік тәуекел деңгейі 80% - ға дейін "ДСИ кг/м<sup>2</sup>  $\geq 39,4$ " және "HbA1C-Гликирленген гемоглобин, %  $\geq 5,6$ " болып табылады.

5. Семіздігі бар пациенттерде 3 ай ішінде тәулігіне 850 мг дозада метформинді пероральді қолдану (ими 30 кг/м<sup>2</sup> астам) бір жасушаға ДНҚ үзілістерінің орташа санының 26,8% - ға азаюына және репарация деңгейінің 47,5% - ға артуына әкеледі.

## **ПРАКТИКАЛЫҚ ҰСЫНЫСТАР**

Жалпы практика дәрігерлеріне, терапевтерге, эндокринологтарға семіздікке шалдыққан пациенттерді кешенді тексеру кезінде негізгі диагностикалық критерийлерден басқа, лептин, инсулин деңгейін, инсулинге төзімділік индексі (НОМА индексі) анықтау ұсынылады, өйткені "ДСИ  $\geq$  39,4" және "бел индексі/бойы  $\geq$  0,7" комбинациясы ДНҚ зақымдану қаупінің артуына әкеледі. Пациенттерде осы көрсеткіштер анықталған кезде ісік алды жай-күйлердің дамуын алдын алу мақсатында оларды динамикада одан әрі бақылай отырып, тәуекел тобына қосу ұсынылады.