



# Оценка повреждения ДНК методом ДНК-комет у коморбидных пациентов кардиологического и эндокринологического профиля

Котова Ю. А., Дугушева В. А., Анохина Ю. М., Шевцова В. И., Федорова С. А., Мельникова В. А.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа растёт по всему миру, общность и взаимосвязь их патогенетических механизмов определяют частое развитие коморбидности, связанной с высокими показателями смертности, инвалидности и более низким качеством жизни. В основе развития наиболее распространённых хронических неинфекционных заболеваний, лежит окислительный стресс, в условиях которого возникает повреждение ДНК. В последние два десятилетия активно изучается связь повреждения ДНК с развитием и прогрессированием метаболических нарушений, поражений сердечно-сосудистой системы и возможность использования определения повреждения ДНК в качестве биомаркера.

**Цель.** На основании анализа имеющихся на сегодняшний день исследований установить связь возникновения и накопления повреждений ДНК с развитием коморбидной патологии, включающей сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сахарный диабет 2 типа (СД2).

**Методы.** Проведён анализ российских и зарубежных литературных источников в таких базах данных, как PubMed, Google Scholar, РИНЦ и eLibrary. Было решено рассмотреть исследования, оценивающие связь повреждения ДНК с метаболическим синдромом (МС), СД2 и ССЗ, и на основании полученных результатов сделать выводы о возможном влиянии коморбидности по данным состояниям на структуру ДНК.

**Результаты.** Результаты исследований позволяют сделать вывод, что с развитием и прогрессированием МС и ассоциированных с ним СД2 и ССЗ связано накопление высокого уровня повреждений ДНК. Коморбидным пациентам с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью важно учитывать возможный генотоксический эффект от назначаемой медикаментозной терапии.

**Заключение.** Приведённые в настоящем обзоре исследования демонстрируют сильную корреляцию повреждения ДНК, определённого методом ДНК-комет, с метаболическими нарушениями и маркерами окислительного стресса. Определение повреждения ДНК имеет прогностическое значение для коморбидных пациентов и является ценным биомаркером, способствующим раннему выявлению, лечению сочетанной сердечно-сосудистой и эндокринной патологии.

**Ключевые слова:** повреждение ДНК; метод ДНК-комет; коморбидность; метаболический синдром; сахарный диабет 2 типа; сердечно-сосудистые заболевания; ишемическая болезнь сердца; гипертоническая болезнь

**Для цитирования:** Котова Ю. А., Дугушева В. А., Анохина Ю. М., Шевцова В. И., Федорова С. А., Мельникова В. А. Оценка повреждения ДНК методом ДНК-комет у коморбидных пациентов кардиологического и эндокринологического профиля. *Качественная клиническая практика*. 2025;(2):74–81. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-2-74-81>. EDN: MHNENS

Поступила: 19.03.2025. В доработанном виде: 25.04.2025. Принята к печати: 15.06.2025. Опубликовано: 30.06.2025

## Assessment of DNA damage by the DNA comet assay in comorbid patients with cardiological and endocrinological profiles

Yuliya A. Kotova, Valeriya A. Dugusheva, Yuliya M. Anokhina, Veronika I. Shevtsova, Sofya A. Fedorova, Valeria A. Melnikova  
N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

## Abstract

**Relevance.** The incidence of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus is increasing worldwide, and the commonality and interrelation of their pathogenetic mechanisms determine the frequent development of comorbidity associated with high

mortality rates, disability, and lower quality of life. The development of the most common chronic non-communicable diseases is based on oxidative stress, under which DNA damage occurs. In the last two decades, the relationship between DNA damage and the development and progression of metabolic disorders, cardiovascular lesions, and the possibility of using DNA damage as a biomarker have been actively studied.

**Objective.** Based on the analysis of currently available studies, to establish a relationship between the occurrence and accumulation of DNA damage with the development of comorbid pathology, including CVD and type 2 diabetes.

**Methods.** An analysis of Russian and foreign literary sources was conducted in databases such as PubMed, Google Scholar, RSCI and eLibrary. It was decided to review studies assessing the association of DNA damage with MS, T2DM and CVD, and, based on the results obtained, to draw conclusions about the possible impact of comorbidity for these conditions on DNA structure.

**Results.** The results of the studies allow us to conclude that the development and progression of MS and associated T2DM and CVD are associated with the accumulation of high levels of DNA damage. It is important for comorbid patients with coronary heart disease and hypertension to consider the possible genotoxic effect of the prescribed drug therapy.

**Conclusion.** The studies presented in this review demonstrate a strong correlation of DNA damage determined by the DNA comet assay with metabolic disorders and markers of oxidative stress. The determination of DNA damage has prognostic value for comorbid patients and is a valuable biomarker that facilitates the early detection and treatment of combined cardiovascular and endocrine pathology.

**Keywords:** DNA damage; DNA comet assay; comorbidity; metabolic syndrome; type 2 diabetes mellitus; cardiovascular diseases; ischemic heart disease; hypertension

**For citation:** Kotova YuA, Dugusheva VA, Anokhina YuM, Shevtsova VI, Fedorova SA, Melnikova VA. Assessment of DNA damage by the DNA comet assay in comorbid patients with cardiological and endocrinological profiles. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2025;(2):74–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-2-74-81>. EDN: MHHENS

**Received:** 19.03.2025. **Revision received:** 25.04.2025. **Accepted:** 15.06.2025. **Published:** 30.06.2025.

## Введение / Introduction

Жизнь современного человека сегодня проходит в условиях сниженной физической активности и нерационального питания с избытком быстроусвояемых углеводов и насыщенных животных жиров, что привело к глобальному росту ожирения и ассоциированных с ним состояний по всему миру. Так, в 2022 г. избыточная масса тела была зарегистрирована более чем у 2 миллиардов взрослых, из них более 890 миллионов страдали ожирением [1].

В связи с повсеместным увеличением распространённости ожирения значимой проблемой здравоохранения многих стран стал метаболический синдром (МС), который сочетает в себе ключевые факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2-го типа (СД2): абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, нарушение углеводного обмена, дислипидемию, гиперурикемию и другие системные изменения [2].

Общность и взаимосвязь патогенетических механизмов СД2 и ССЗ определяет частое развитие у пациентов коморбидной патологии, связанной с более высокими показателями смертности, инвалидности и более низким качеством жизни. СД2 ассоциирован с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смерти [3]. Среди больных, страдающих СД2, отмечается широкая

распространённость ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе безболевых форм ишемии миокарда, гипертонической болезни (ГБ), хронической сердечной недостаточности и нарушений ритма [4]. На сердечно-сосудистую смертность приходится 52% смертей пациентов с СД2, из которых от 40 до 80% приходится на ИБС [5].

Важная роль в патогенезе МС и ассоциированных с ним ССЗ и СД2 отводится окислительному стрессу. Вследствие повышенного образования и накопления активных форм кислорода, соединений азота, химически активных форм альдегидов, промежуточных соединений переходных металлов и конечных продуктов гликирования возникают повреждения клеточных макромолекул — в частности, ДНК [6]. В условиях окислительного стресса возможно формирование нескольких видов нарушений структуры ДНК, среди которых выделяют повреждение пуриновых и пиримидиновых оснований, разрывы одно- и двухцепочечных соединений, образование ДНК — аддуктов и перекрёстных связей ДНК — ДНК или ДНК — белок [7]. Кроме того, накопление неразрешённых окислительных повреждений ДНК способствует развитию воспалительного процесса, приводящего к дополнительному окислительному повреждению за счёт воздействия на генную регуляцию и индуцирования клеток к запуску процессов старения и апоптоза [8].

Повреждение ДНК стало активно изучаться в качестве нового прогностического маркера при таких значимых заболеваниях, как ССЗ и СД2. Для определения повреждения ДНК могут применяться различные цитогенетические тесты, одним из которых является относительно простой и достаточно чувствительный метод ДНК-комет.

***Измерение повреждений ДНК с помощью метода ДНК-комет / Measuring DNA damage using the DNA comet method***

Метод ДНК-комет, или метод гель-электрофореза одиночных клеток, позволяет измерить повреждение ДНК путём обнаружения разрывов цепей ДНК и щелочеллабильных участков в ядре практически всех типов эукариотических клеток [9].

Считается, что механизмы повреждения и репарации ДНК сходны в разных тканях организма. Наиболее часто при проведении кометного анализа повреждения ДНК оцениваются в лейкоцитах или лимфоцитах, поскольку они широко распространены в организме и имеют достаточно продолжительные сроки жизни [10].

Так как значимую роль в патогенезе МС и ассоциированных с ним заболеваний имеет окислительный стресс, то большую актуальность приобрело определение окислительно-повреждённой ДНК. С этой целью применяется ферментно-модифицированный метод ДНК-комет, при котором проводится инкубация ДНК с репарирующими ферментами бактерий или клеток млекопитающих. Для обнаружения пиримидиновых и пуриновых повреждений, образующихся в результате окисления, используются бактериальная эндонуклеаза III (EndoIII), катализирующая удаление окисленных пиримидинов, и формамидопиримидин-ДНК-гликозилаза (Fpg), катализирующая удаление окисленных пуринов. В последние годы стала применяться человеческая 8-оксогуанин-ДНК-гликозилаза 1 (hOGG1) в качестве альтернативы Fpg [11].

***Повреждение ДНК при МС и СД2 / DNA damage in MS and DM2***

Ожирение и МС ассоциируются с усиленным образованием свободных радикалов и последующим развитием окислительного стресса, что, в свою очередь, может вызывать геномные повреждения [12].

*Demirbag R et al.* (2006) в своём исследовании продемонстрировали, что уровни общего антиоксидантного потенциала были значимо ниже, а уровни повреждения ДНК — выше у пациентов с МС по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Также

у больных с МС преобладали значения общего окислительного статуса и индекса окислительного стресса ( $p < 0,001$ ). При этом была обнаружена значимая положительная корреляция между повреждением ДНК и значениями общего окислительного статуса и индекса окислительного стресса ( $r=0,722$ ;  $p < 0,001$  и  $r=0,747$ ;  $p < 0,001$ , соответственно) [13].

В исследовании *Bukhari SA et al.* (2010) повреждение ДНК значимо чаще выявлялось у людей с ожирением по сравнению с контрольной группой без ожирения. При этом была выявлена положительная связь между повреждением ДНК и значениями триглицеридов ( $p < 0,000$ ), липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) ( $p < 0,001$ ), систолического артериального давления ( $p < 0,001$ ), общего холестерина ( $p < 0,004$ ), малонового диальдегида ( $p < 0,004$ ) и общего оксидативного стресса ( $p < 0,004$ ) [14].

*Karaman A et al.* (2015) провели анализ ДНК-комет, результаты которого продемонстрировали значимо большее повреждение генома у пациентов с МС по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Кроме того, была выявлена положительная корреляция между длиной хвоста кометы и окружностью талии ( $r=0,524$ ;  $p < 0,01$ ), ИМТ ( $r=0,511$ ;  $p < 0,01$ ), уровнем HbA1c в плазме крови ( $r=0,562$ ;  $p < 0,01$ ), уровнем триглицеридов ( $r=0,509$ ;  $p < 0,01$ ) и отрицательная корреляция между длиной хвоста кометы и уровнем липопротеинов высокой плотности ( $r = -0,514$ ;  $p < 0,01$ ). Также установлено, что длина хвоста кометы положительно коррелировала с уровнем малонового диальдегида в плазме ( $r=0,533$ ;  $p < 0,05$ ), что демонстрирует прямую связь повреждения жирных кислот и ДНК при окислительном стрессе [15].

Хроническая гипергликемия, характерная для СД2, инициирует образование гликированных белков и конечных продуктов гликирования, окисление глюкозы и увеличение количества свободных жирных кислот [16]. Образование конечных продуктов гликирования играет важную роль в патогенезе диабетических осложнений, а также участвует в процессах старения, приводящих к разрывам цепей ДНК и образованию реакционноспособных дикарбониллов. Гиперлипидемия, наблюдаемая при МС и СД2, так же способна провоцировать окислительное повреждение клеток, опосредованное жирными кислотами [17].

Состояние оксидантно — антиоксидантного дисбаланса, выявляемое в лимфоцитах при СД2, рассматривается в качестве одного из механизмов повреждения ДНК. Также было высказано предположение, что, в дополнение к образованию избыточных активных форм кислорода, конечные продукты повы-

шенного гликирования и медиаторы воспаления могут оказывать повреждающее действие на ДНК [18].

Исследования лейкоцитов периферической крови пациентов, страдающих СД2, показали, что высокий уровень гидроксильных радикалов способствует повышению образования продуктов окисления ДНК. Согласно исследованию *Lodovici M et al.* (2008), у пациентов с СД2 окислительное повреждение ДНК было выше, чем у здоровых людей. При этом для пациентов с плохим контролем гликемии была характерна низкая антиоксидантная способность. Также было установлено, что окислительное повреждение ДНК коррелирует с уровнем гликемии и значениями гликированного гемоглобина [19].

*Palazzo RP et al.* (2012) при проведении анализа ДНК-комет установили, что уровень повреждения ДНК был выше у пациентов, страдающих СД2, по сравнению с контрольной группой. Также при СД2 наблюдались значительно более высокие уровни частоты образования микроядер или микроядерных зачатков. Была выявлена корреляция между частотой микроядер и повреждениями ДНК, измеренными с помощью анализа ДНК-комет.

Наличие повреждений ДНК при сахарном диабете в значительной степени зависит от наличия сопутствующих заболеваний, особенно сердечно-сосудистых, что было показано у пациентов с СД2 и ИБС, у которых также были значительно более высокие уровни окислительного повреждения ДНК [20].

*Andreassi MG et al.* (2011) обнаружили, что в большой популяции пациентов, проходящих коронарографию, СД2 является основным независимым фактором, определяющим повышенную частоту микроядер в циркулирующих лимфоцитах у больных ИБС [21].

*Boehm VO et al.* (2008) установили, что у женщин, участвовавших в Людвигсхафенском исследовании риска и сердечно-сосудистого здоровья, высокий уровень стабильных хромосомных aberrаций в периферических лимфоцитах связан с СД2 и напрямую коррелирует с риском ранней смерти, связанной с диабетом [22].

*Szaflik JP et al.* (2010) провели анализ ДНК-комет в ткани радужной оболочки пациентов с СД2 и контрольной группы. По результатам проведенного исследования, у больных СД2 наблюдались повышенные уровни разрывов нитей ДНК (43% против 30% ДНК в хвосте), а также более высокие уровни повреждения ДНК в ферментно-модифицированном анализе (EndoIII+, 89% против 56% ДНК в хвосте; Fpg+, 84% против 48% ДНК в хвосте). Уровни повреждения ДНК в контрольной группе были относи-

тельно высоки по сравнению с нормальными уровнями в лейкоцитах, которые обычно содержат <10% ДНК в хвосте, что может быть связано с трудностью выделения клеток из ткани радужной оболочки [23].

### **Повреждение ДНК при ССЗ / DNA damage in cardiovascular diseases**

Окислительный стресс играет значимую роль в развитии основных патогенетических звеньев ССЗ: эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и прогрессирующих воспалительных заболеваний артериальной стенки [24]. В ходе исследований, проведенных на животных моделях и с участием людей, было показано, что повреждение ДНК, вызванное окислительным стрессом, нарушало функцию эндотелия и приводило к развитию атеросклероза [25].

*Kliemann M et al.* (2012) исследовали связь между факторами риска ССЗ и уровнем повреждения ДНК у детей и подростков. Полученные результаты показали, что у пациентов с высоким риском отмечалось значительное увеличение повреждения ДНК, которое было выше, чем у пациентов с низким и умеренным риском. Уровень повреждения ДНК, оцененный с помощью кометного анализа, положительно коррелировал с различными параметрами риска сердечно-сосудистых заболеваний: ИМТ ( $r=0,581$ ,  $p < 0,001$ ), жировыми отложениями ( $r=0,649$ ;  $p < 0,001$ ), уровнями общего холестерина ( $r=0,618$ ,  $p < 0,001$ ), ХС-ЛП-НП ( $r=0,594$ ;  $p < 0,001$ ) и триглицеридов ( $r=0,464$ ;  $p < 0,001$ ). Также было выявлено, что потребление витамина С было обратно пропорционально уровню повреждения ДНК ( $r = -0,347$ ;  $p=0,045$ ), а потребление фолиевой кислоты — обратно пропорционально частоте образования микроядер ( $r = -0,525$ ;  $p=0,012$ ). У лиц с артериальной гипертензией отмечалось примерно в 2 раза больше повреждений ДНК, чем у нормотензивных испытуемых (DI:  $25,50 \pm 13,54$  против  $15,71 \pm 10,62$ ;  $p=0,031$ ; и DF:  $20,00 \pm 9,21$  против  $10,92 \pm 7,52$ ;  $p=0,005$ ) [26].

*Botto N et al.* (2002) провели исследования с использованием метода ДНК-комет, на основании которых выявили положительную корреляционную связь повреждения ДНК с тяжестью ССЗ. Также ими был проведен анализ микроядер, заблокированных цитохалазином В, который продемонстрировал более высокую частоту выявления микроядер у пациентов с ССЗ по сравнению с контрольной группой. При этом было отмечено, что более высокая частота выявления микроядер ассоциировалась с более короткой выживаемостью, особенно в верхнем тертиле, где риск развития неблагоприятных сердечных событий повышался в 2,2 раза [27].

*Demirbag R et al.* (2005) исследовали связь между повреждением ДНК лимфоцитов и острым коронарным синдромом (ОКС). Согласно полученным результатам, у пациентов с ОКС показатели повреждения ДНК были значимо выше ( $p < 0,001$ ), а показатели общего антиоксидантного статуса ( $p < 0,05$ ) — ниже, чем у пациентов со стабильной стенокардией и у контрольной группы. Также у пациентов с ОКС была установлена положительная корреляционная связь показателей повреждения ДНК лимфоцитов с D-димером ( $r=0,880$ ;  $p < 0,001$ ), тропонином I ( $r=0,538$ ;  $p < 0,001$ ) и C-реактивным белком ( $r=0,544$ ;  $p < 0,001$ ) и отрицательная связь с показателями общего антиоксидантного статуса ( $r = -0,346$ ;  $p=0,011$ ). При множественном линейном регрессионном анализе общий антиоксидантный статус ( $\beta = -0,213$ ;  $p=0,001$ ) и D-димер ( $\beta=0,697$ ;  $p < 0,001$ ) были независимыми предикторами повреждения ДНК у пациентов с ОКС [28].

*Rajesh KG et al.* (2011) изучали связь маркеров перекисного окисления липидов с уровнем повреждения ДНК, определённым методом ДНК-комет, у 120 пациентов с ИБС. По результатам исследования уровни малонового диальдегида ( $p < 0,01$ ), нитритов/нитратов ( $p < 0,01$ ) и повреждений ДНК ( $p < 0,01$ ) у больных ИБС были значимо выше по сравнению с контрольной группой. Помимо этого, была обнаружена сильная прямая корреляционная связь между длиной хвоста кометы и уровнями MDA ( $p < 0,01$ ;  $r=0,723$ ) и нитритов/нитратов ( $p < 0,01$ ;  $r=0,887$ ) [29].

*Møller P et al.* (2020) провели метаанализ 14 исследований, посвящённых повреждению ДНК при ИБС. При сопоставлении данных было выявлено, что уровень разрывов нитей ДНК у больных ИБС в 2,38 раза (95% ДИ: 1,80–2,95 раза) выше, чем у контрольной группы. В 6-ти из этих исследований проводилась оценка уровня окислительно-повреждённой ДНК у пациентов, страдающих ИБС, при сопоставлении с контрольной группой. Так, в исследованиях *Yurdakul S et al.* (2008) и *Mutlu-Türkoğlu U et al.* (2005) были обнаружены повышенные уровни окислительно-повреждённой ДНК у больных ИБС. Напротив, *Kadioğlu E et al.* (2016) сообщили о неизменных уровнях EndoIII- и Frg-чувствительных участков ДНК у больных ИБС и контрольной группы. При выражении полученных данных в виде кратных различий пациенты с ИБС имели в 2,30 раза (95% ДИ: 0,57–4,02 раза) более высокие уровни окислительно-повреждённой ДНК, чем контрольная группа [30].

*Bhat MA u Gandhi G* (2017) в своём исследовании обнаружили, что у пациентов в подгруппе с острым инфарктом миокарда было достоверно ( $p < 0,001$ ) увеличено повреждение лейкоцитарной ДНК с повы-

шенным повреждением ДНК по сравнению с группой с нестабильной стенокардией. Это позволило сделать вывод, что с прогрессированием тяжести ИБС увеличивается уровень повреждения ДНК [31].

Также *Bhat MA u Gandhi G* при исследовании повреждения ДНК при ИБС учитывали генотоксический потенциал лекарственных препаратов. Так, у пациентов, получавших комбинацию ацетилсалициловой кислоты, рамиприла и метопролола, наблюдалось значительное ( $p < 0,05$ ) увеличение всех оцениваемых показателей кометного анализа. Вследствие чего можно предположить, что наблюдаемые повреждения ДНК у больных ИБС также могут быть вызваны применяемыми лекарственными препаратами [32].

В исследовании, проведённом *Andreassi MG et al.* (2011), была выявлена значительно более высокая частота образования микроядер в лимфоцитах коморбидных пациентов с ИБС и СД2, получавших нитраты. При этом в случае отсутствия одного из факторов: СД2 или приёма нитратов — частота обнаружения микроядер была более низкой, чем при наличии одновременно двух факторов [21].

Более высокий уровень повреждений так же наблюдался и у пациентов с ГБ.

*Yildiz A et al.* (2008) оценили повреждение ДНК лимфоцитов и общий антиоксидантный статус у пациентов с устойчивой гипертензией, а также с гипертензией белого халата. Было установлено, что у больных с устойчивой гипертензией повреждение ДНК лимфоцитов было значимо выше ( $p < 0,001$ ), а показатели общего антиоксидантного статуса — ниже по сравнению с пациентами с гипертензией белого халата и контрольной группой. Также в группе с устойчивой гипертензией была выявлена корреляция повреждения ДНК лимфоцитов с показателями общего антиоксидантного статуса ( $r = -0,818$ ;  $p < 0,001$ ), возрастом ( $r=0,453$ ;  $p=0,039$ ), уровнями общего холестерина ( $r=0,550$ ;  $p=0,010$ ) и ХС-ЛПНП ( $r=0,539$ ;  $p=0,012$ ). Пациенты с гипертензией белого халата достоверно не отличались от контрольной группы по повреждению ДНК лимфоцитов ( $p=0,052$ ), но имели достоверно более низкие показатели общего антиоксидантного статуса ( $p < 0,001$ ) [33].

*Hazukova R et al.* (2024) провели метаанализ, посвящённый оценке связи окислительного повреждения ДНК с артериальной гипертензией. Согласно полученным данным, повреждение ДНК, определённое методом ДНК-комет, было значимо выше у пациентов с артериальной гипертензией, чем у здоровых лиц контрольной группы ( $26,6 \pm 11,0$  против  $11,7 \pm 4,07$ ;  $p < 0,05$ ). При этом в более неблагоприятных случаях

наблюдалось большее повреждение ДНК: концентрическая гипертрофия сердца ( $43,4 \pm 15,4$  против  $15,6 \pm 5,5$ ), длительная/нелеченная артериальная гипертензия ( $31,4 \pm 12,1$  против  $14,2 \pm 5$  /  $35,0 \pm 5,0$  против  $25,0 \pm 5,0$ ), нон-дипперы ( $39,2 \pm 15,5$  против  $29,4 \pm 11,1$ ), пожилые ( $14,9 \pm 4,5$  против  $9,3 \pm 4,1$ ), без карведилола ( $9,1 \pm 4,2$  против  $5,7 \pm 3,9$ ), с ИБС ( $0,5 \pm 0,1$  против  $0,2 \pm 0,1$ ) ( $p < 0,05$ ). Также было установлено, что повреждение ДНК имело сильную положительную корреляционную связь с уровнем гликированного гемоглобина в сыворотке крови ( $r=0,670$ ;  $p < 0,05$ ) и отрицательно — с общим антиоксидантным статусом ( $r=$  от  $-0,670$  до  $-0,933$ ;  $p < 0,05$ ) [34].

Gray K et al. (2014) исследовали влияние повреждения ДНК в гладкомышечных клетках сосудов человека на развитие атеросклероза. Было установлено, что в гладкомышечных клетках сосудов человека, поражённых атеросклеротической бляшкой, наблюдается повышенное повреждение ДНК, в том числе двуцепочечные разрывы и активация реакции на повреждение ДНК. При этом повреждение ДНК в гладкомышечных клетках сосудов оказывает минимальное влияние на сам атерогенез, но изменяет фенотип бляшек, ингибируя образование фиброзных оболочек при запущенных поражениях. Исследователи пришли к выводу, что ингибирование повреждения ДНК при атеросклерозе может быть новой мишенью для повышения стабильности бляшек [35].

## Заключение / Conclusion

Результаты всех рассмотренных исследований и метаанализов указывают на то, что повреждения ДНК напрямую связаны с развитием и прогрессированием таких широко распространённых состояний, как МС и ассоциированных с ним СД2 и ССЗ, среди которых особое внимание уделялось ИБС и ГБ.

На основании полученных в ходе проведённых исследований данных можно сделать вывод, что осложнённая и сочетанная патология способствует развитию и накоплению более высокого уровня повреждения ДНК. Помимо этого, важно учитывать возможный генотоксический эффект назначаемых лекарственных препаратов, особенно для коморбидных пациентов.

Повреждение ДНК, определяемое методом ДНК-комет в циркулирующих лимфоцитах, может иметь прогностическое значение как для больных СД2 или ССЗ, так и для коморбидных пациентов. Многие из приведённых в обзоре исследований продемонстрировали сильную корреляцию повреждений ДНК с метаболическими нарушениями и маркерами окислительного стресса, что подчёркивает ценность данного метода в качестве биомаркера, использование которого может способствовать раннему выявлению и лечению сочетанной сердечно-сосудистой и эндокринной патологии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

Котова Ю. А., Дугушева В. А., Анохина Ю. М., Шевцова В. И., Федорова С. А., Мельникова В. А. — концепция статьи; Федорова С. А., Мельникова В. А. — написание текста; Дугушева В. А. — обзор литературы; Анохина Ю. М. — редактирование; Котова Ю. А., Шевцова В. И. — утверждение окончательного варианта статьи.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Котова Юлия Александровна** — д. м. н., доцент, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

**e-mail:** kld@vrngmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0236-2411>

РИНЦ SPIN-код: 8518-0355

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

### Authors' participation

Kotova YuA, Dugusheva VA, Anokhina YuM, Shevtsova VI, Fedorova SA, Melnikova VA — concept of the article; Fedorova SA, Melnikova VA — text development; Dugusheva VA — literature review; Anokhina YuM — editing; Kotova YuA, Shevtsova VI — approval of the final version of the article.

## ABOUT THE AUTHORS

**Yuliya A. Kotova** — Dr. Sci (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

**e-mail:** kld@vrngmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0236-2411>

RSCI SPIN-code: 8518-0355

**Дугушева Валерия Александровна** — ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

**e-mail:** kld@vrngmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7342-2218>

РИНЦ SPIN-код: 7689-6456

**Анохина Юлия Михайловна** — ассистент кафедры управления в здравоохранении ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

**e-mail:** lech@vrngmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-8850-5929>

РИНЦ SPIN-код: 8074-4410

**Шевцова Вероника Ивановна** — к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

**Автор, ответственный за переписку**

**e-mail:** shevvi17@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1707-436X>

РИНЦ SPIN-код: 1393-7808

**Федорова Софья Алексеевна** — студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

**e-mail:** home4sun@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-0155-5568>

РИНЦ SPIN-код: 2345-3614

**Мельникова Валерия Алексеевна** — студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

**e-mail:** melnikova56889@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-8563-6248>

**Valeriya A. Dugusheva** — Assistant Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

**e-mail:** kld@vrngmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7342-2218>

RSCI SPIN-code: 7689-6456

**Yuliya M. Anokhina** — Assistant Professor of the Department of Management in Healthcare of Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

**e-mail:** lech@vrngmu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-8850-5929>

RSCI SPIN-code: 8074-4410

**Veronika I. Shevtsova** — Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

**Corresponding author**

**e-mail:** shevvi17@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1707-436X>

RSCI SPIN-code: 1393-7808

**Sofya A. Fedorova** — student of the 6th year of the Faculty of General Medicine of Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

**e-mail:** home4sun@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-0155-5568>

RSCI SPIN-code: 2345-3614

**Valeria A. Melnikova** — student of the 6th year of the Faculty of General Medicine of Voronezh State Medical University

**e-mail:** melnikova56889@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-8563-6248>

#### Список литературы / References

- Chandrasekaran P, Weiskirchen R. The Role of Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus-An Overview. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 4;25(3):1882. doi: 10.3390/ijms25031882.
- Кыткова О.Ю., Антонюк М.В., Кантур Т.А., и др. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(3):302-312. [Kytikova OY, Antonyuk MV, Kantur TA, et al. Prevalence and biomarkers in metabolic syndrome. *Obesity and metabolism.* 2021;18(3):302-312. (In Russ.)]. doi:10.14341/omet12704.
- Железнякова А.В., Викулова О.К., Серков А.А., и др. Динамический мониторинг сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом по данным обследования в мобильном медицинском центре (Диамодуль) в регионах России. *Consilium Medicum.* 2020;22 (10):39-44. [Zheleznyakova AV, Vikulova OK, Serkov AA, et al. Dynamic monitoring of cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus according to mobile medical center (Diamodule) in the regions of Russia. *Consilium Medicum.* 2020;22(10):39-44. (In Russ.)]. doi:10.26442/20751753.2020.10.200323.
- Калашников В.Ю., Мичурова М.С. Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2-го типа. Как учесть все нюансы в выборе терапии? *Кардиология.* 2021;61(1):78-86. [Kalashnikov VY, Michurova MS. Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes Mellitus – new Developments in the Treatment. *Kardiologiya.* 2021;61(1):78-86. (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2021.1.n1148.
- Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М., и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(3):3996. [Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. Eurasian guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(3):3996. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3996. EDN AVZLPL.
- Wong ND, Sattar N. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: epidemiology, assessment and prevention. *Nat Rev Cardiol.* 2023 Oct;20(10):685-695. doi: 10.1038/s41569-023-00877-z.
- Fleming AM, Ding Y, Burrows CJ. Oxidative DNA damage is epigenetic by regulating gene transcription via base excision repair. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Mar 7;114(10):2604-2609. doi: 10.1073/pnas.1619809114.
- Ray S, Abugable AA, Parker J, et al. A mechanism for oxidative damage repair at gene regulatory elements. *Nature.* 2022 Sep;609(7929):1038-1047. doi: 10.1038/s41586-022-05217-8.

9. Møller P, Azqueta A, Boutet-Robinet E, et al. Minimum Information for Reporting on the Comet Assay (MIRCA): recommendations for describing comet assay procedures and results. *Nat Protoc*. 2020 Dec;15(12):3817-3826. doi: 10.1038/s41596-020-0398-1.
10. Collins A, Møller P, Gajski G, et al. Measuring DNA modifications with the comet assay: a compendium of protocols. *Nat Protoc*. 2023 Mar;18(3):929-989. doi: 10.1038/s41596-022-00754-y.
11. Muruzabal D, Collins A, Azqueta A. The enzyme-modified comet assay: Past, present and future. *Food Chem Toxicol*. 2021 Jan;147:111865. doi: 10.1016/j.fct.2020.111865.
12. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res*. 2020 May 22;126(11):1477-1500. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101.
13. Demirbag R, Yilmaz R, Gur M, et al. DNA damage in metabolic syndrome and its association with antioxidative and oxidative measurements. *Int J Clin Pract*. 2006 Oct;60(10):1187-93. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01042.x.
14. Bukhari SA, Rajoka MI, Nagra SA, Rehman ZU. Plasma homocysteine and DNA damage profiles in normal and obese subjects in the Pakistani population. *Mol Biol Rep*. 2010 Jan;37(1):289-95. doi: 10.1007/s11033-009-9686-0.
15. Karaman A, Aydın H, Geçkinli B, et al. DNA damage is increased in lymphocytes of patients with metabolic syndrome. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2015 Apr;782:30-5. doi: 10.1016/j.mrgentox.2015.03.009.
16. Milic M, Frustaci A, Del Bufalo A, et al. DNA damage in non-communicable diseases: A clinical and epidemiological perspective. *Mutat Res*. 2015 Jun;776:118-27. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2014.11.009.
17. Steven S, Frenis K, Oelze M, et al. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Jun 23;2019:7092151. doi: 10.1155/2019/7092151.
18. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bull Exp Biol Med*. 2021 May;171(2):179-189. doi: 10.1007/s10517-021-05191-7.
19. Lodovici M, Giovannelli L, Pitozzi V, et al. Oxidative DNA damage and plasma antioxidant capacity in type 2 diabetic patients with good and poor glycaemic control. *Mutat Res*. 2008 Feb 1;638(1-2):98-102. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2007.09.002.
20. Palazzo RP, Bagatini PB, Schefer PB, et al. Genomic instability in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(1):31-5. doi: 10.5581/1516-8484.20120011.
21. Andreassi MG, Barale R, Iozzo P, Picano E. The association of micronucleus frequency with obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Mutagenesis*. 2011 Jan;26(1):77-83. doi: 10.1093/mutage/geq077.
22. Boehm BO, Möller P, Högel J, et al. Lymphocytes of type 2 diabetic women carry a high load of stable chromosomal aberrations: a novel risk factor for disease-related early death. *Diabetes*. 2008 Nov;57(11):2950-7. doi: 10.2337/db08-0274.
23. Szaflik JP, Rusin P, Zaleska-Zmijewska A, et al. Reactive oxygen species promote localized DNA damage in glaucoma-iris tissues of elderly patients vulnerable to diabetic injury. *Mutat Res*. 2010 Mar 29;697(1-2):19-23. doi: 10.1016/j.mrgentox.2010.02.003.
24. Shaito A, Aramouni K, Assaf R, et al. Oxidative Stress-Induced Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022 Mar 18;27(3):105. doi: 10.31083/j.fbl2703105.
25. Madamanchi NR, Runge MS. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *Circ Res*. 2007 Mar 2;100(4):460-73. doi: 10.1161/01.RES.0000258450.44413.96.
26. Kliemann M, Prá D, Müller LL, et al. DNA damage in children and adolescents with cardiovascular disease risk factors. *An Acad Bras Cienc*. 2012 Sep;84(3):833-40. doi: 10.1590/s0001-37652012005000039.
27. Botto N, Masetti S, Petrozzi L, et al. Elevated levels of oxidative DNA damage in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2002 Aug;13(5):269-74. doi: 10.1097/00019501-200208000-00004.
28. Demirbag R, Yilmaz R, Gur M, et al. Lymphocyte DNA damage in patients with acute coronary syndrome and its relationship with severity of acute coronary syndrome. *Mutat Res*. 2005 Oct 15;578(1-2):298-307. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2005.05.005.
29. Rajesh KG, Surekha RH, Mrudula SK, Prasad Y, Sanjib KS, Prathiba N. Oxidative and nitrosative stress in association with DNA damage in coronary heart disease. *Singapore Med J*. 2011 Apr;52(4):283-8.
30. Møller P, Stopper H, Collins AR. Measurement of DNA damage with the comet assay in high-prevalence diseases: current status and future directions. *Mutagenesis*. 2020 Feb 13;35(1):5-18. doi: 10.1093/mutage/gez018.
31. Bhat MA, Gandhi G. Assessment of DNA Damage in Leukocytes of Patients With Coronary Artery Disease by Comet Assay. *Int Heart J*. 2017 Apr 6;58(2):271-274. doi: 10.1536/ihj.16-190.
32. Bhat MA, Gandhi G. Elevated oxidative DNA damage in patients with coronary artery disease and its association with oxidative stress biomarkers. *Acta Cardiol*. 2019 Apr;74(2):153-160. doi: 10.1080/00015385.2018.1475093.
33. Yildiz A, Gür M, Yilmaz R, et al. Lymphocyte DNA damage and total antioxidant status in patients with white-coat hypertension and sustained hypertension. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2008 Jun;36(4):231-8.
34. Hazukova R, Rezacova M, Pleskot M, et al. DNA damage and arterial hypertension. A systematic review and meta-analysis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2024 Mar;168(1):15-24. doi: 10.5507/bp.2023.044.
35. Gray K, Kumar S, Figg N, et al. Effects of DNA damage in smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circ Res*. 2015 Feb 27;116(5):816-26. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304921.