DOI: https://doi.org/10.17816/ecogen65073

Генотоксические маркеры у больных сахарным диабетом (обзор литературы)

© Н.В. Еремина, А.К. Жанатаев, А.А. Лисицын, А.Д. Дурнев

Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия

В работе рассмотрены исследования, направленные на выявление маркеров генотоксичности (хромосомные аберрации, микроядра и повреждения ДНК, регистрируемые методом ДНК-комет) у пациентов с гестационным сахарным диабетом (ГСД) и сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типов, а также возможные изменения уровней этих генотоксических маркеров под влиянием лекарственных препаратов и диет. Больные СД 2-го типа характеризуются увеличенным уровнем маркеров генотоксичности. Результаты исследований маркеров генотоксичности у пациентов с СД 1-го типа и ГСД противоречивы, однако, свидетельствуют скорее о наличии повышенной генотоксической нагрузке, чем об ее отсутствии. Уровни генотоксических повреждений у больных СД могут быть снижены под влиянием физических упражнений, диет и/или гипогликемических лекарств. К экспериментальному и клиническому изучению в качестве возможных лекарственных кандидатов, снижающих уровни генотоксических биомаркеров у больных диабетом, рекомендованы метформин, Афобазол® и Ноопепт®.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го и 2-го типов; гестационный диабет; хромосомные аберрации; микроядра; метод ДНК-комет; повреждения ДНК; генотоксичность; антимутагенность.

Как цитировать:
Еремина Н.В., Жанатаев А.К., Лисицын А.А., Дурнев А.Д. Генотоксические маркеры у больных сахарным диабетом (обзор литературы) // Экологическая генетика. 2021. Т. 19. № 2. С. 143–168. DOI: https://doi.org/10.17816/ecogen65073

Рукопись получена: 14.04.2021 **Рукопись одобрена:** 19.05.2021 **Опубликована:** 21.06.2021

ЭКО • ВЕКТОР

Лицензия CC BY-NC-ND 4.0
© Эко-Вектор, 2021

DOI: https://doi.org/10.17816/ecogen65073

Genotoxic markers in patients with diabetes mellitus (Literature review)

© Natalya V. Eremina, Aliy K. Zhanataev, Artem A. Lisitsyn, Andrey D. Durnev

Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia

This paper considers studies aimed at identifying markers of genotoxicity (chromosomal aberrations, micronuclei, and DNA damage assessed by the DNA comet assay) in patients with both gestational diabetes mellitus (GDM) and diabetes type 1 and 2 (T1DM and T2DM, respectively), as well as possible changes in the levels of these genotoxic markers under the influence of medicines and nutritions. Patients with T2DM are characterized by an increased level of genotoxicity markers. The results of genotoxicity markers in patients with T1DM and GDM studies are contradictory, however, they indicate the presence of an increased genotoxic load rather than its absence. The levels of genotoxic damage in diabetic patients may be reduced by physical exercises, diet, and/or hypoglycemic drugs. Metformin, Afobazole and Noopept are recommended for experimental and clinical studies as possible drug candidates that reduce the levels of genotoxic biomarkers in diabetic patients.

Keywords: diabetes mellitus type 1 and 2; gestational diabetes; chromosomal aberrations; micronuclei; DNA comet assay; DNA damage; genotoxicity; antimutagenicity.

To cite this article:
Eremina NV, Zhanataev AK, Lisitsyn AA, Durnev AD. Genotoxic markers in patients with diabetes mellitus (Literature review). *Ecological genetics*. 2021;19(2):143–168. DOI: https://doi.org/10.17816/ecogen65073

Received: 14.04.2021 **Accepted:** 19.05.2021 **Published:** 21.06.2021

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2021

ВВЕДЕНИЕ

В 2017 г. в мире насчитывалось 463 млн больных сахарным диабетом (СД). Согласно прогнозам, количество лиц с данной патологией в среднесрочной перспективе будет неуклонно возрастать и к 2045 г. достигнет 693 млн [1–3].

В Российской Федерации на начало 2019 г. численность пациентов с СД составила 4 584 575 (3,12 % населения РФ). В том числе больных СД 1-го типа (СД1) — 256,2 тыс., СД 2-го типа (СД2) — 4,24 млн человек (92,49 % общего числа пациентов с СД), больных другими типами СД — 89,9 тыс. По данным статистики, с 2000 г. численность пациентов с СД в России выросла в 2,2 раза [4].

Общие представления о патогенезе СД и его осложнениях неоднократно и подробно рассматривались в современной литературе. Они обобщены в схематическом виде на рисунке [5–9].

Окислительный стресс, порождаемый гипергликемией и являющийся неотъемлемым звеном патогенеза СД, а также сопряженные процессы перекисного окисления липидов представляются источником активных форм кислорода и переокисленных липидов. Имеется большое количество исследований, позволяющих рассматривать свободно-радикальное повреждение ДНК как основной механизм эндогенного мутагенеза [10].

На фоне существующих представлений о медицинской значимости генотоксических поражений, их роли в возникновении новообразований, наследственных заболеваний, невынашиваниях беременности [11] объясним интерес к исследованию маркеров генотоксичности у больных СД.

Цель настоящего обзора — анализ результатов исследований, выполненных с использованием наиболее распространенных маркеров генотоксичности у пациентов, страдающих СД 1-го и 2-го типов, гестационным диабетом, а также рассмотрение возможных путей снижения генотоксичности у этой категории больных.

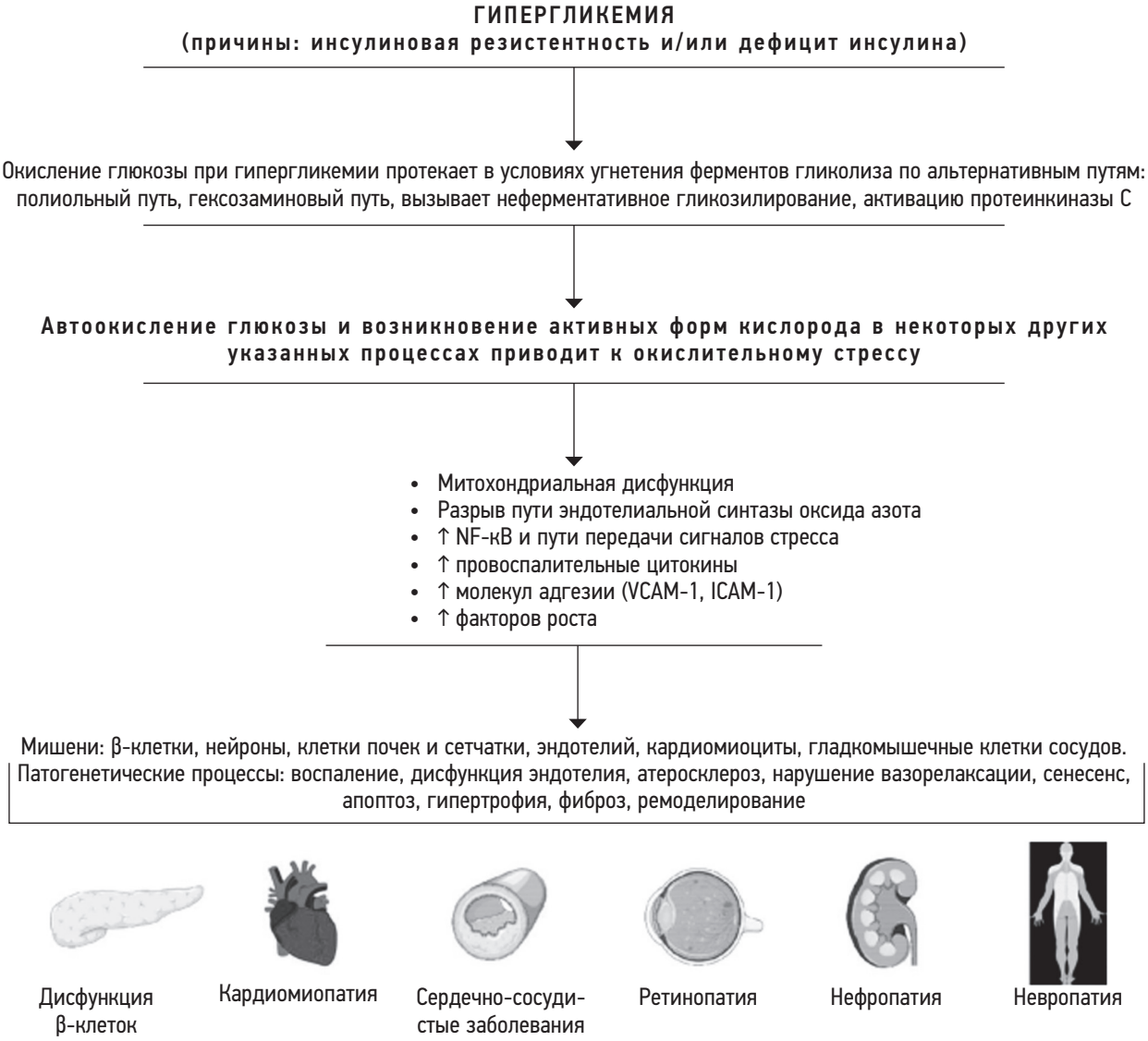

Рисунок. Медицинская значимость окислительного повреждения нуклеиновых кислот, липидов и белков при гипергликемии ([9], значительно модифицировано)

DOI: https://doi.org/10.17816/ecogen65073

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературы проводили за период с 1 января 1990 г. до 31 января 2021 г. с использованием базы данных научной литературы MedLine/PubMed (Национальная медицинская библиотека, Национальные институты здравоохранения, Бетесда, Мэриленд, США, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed) и научной электронной библиотеки РИНЦ (http://elibrary.ru). Поиск осуществляли по ключевым словам «diabetes», «micronuclei», «DNA comet», «chromosomal aberrations» и соответствующие русскоязычные переводы для отечественных источников. При поиске в базе данных PubMed дополнительно использовали фильтр «humans». Рассматривали исследования, опубликованные на русском и английском языках, для которых были доступны полнотекстовые версии статей, для английских источников — индексированных DOI.

Статьи, посвященные выявлению наиболее верифицированных и широко применяемых генотоксических маркеров в лимфоцитах периферической крови, признавались приемлемыми для учета и анализа при соответствии следующим критериям:

1) сбалансированность обследованных контингентов по полу и возрасту в группе пациентов и здоровых добровольцев, каждая из которых превышала 10 человек;

2) применение верифицированных цитогенетических методов исследования [тест по учету хромосомных аберраций (ХрА), метод учета микроядер (МЯ), регистрация повреждений ДНК методом ДНК-комет];

3) наличие приемлемого статистического анализа, представление средних значений по группам со стандартными ошибками или среднеквадратичными отклонениями;

4) соблюдение этических норм при проведении исследования, одобрение протокола исследования Этическим комитетом.

Из полнотекстовых версий статей была отобрана информация относительно субъектов исследования (количество обследуемых в группах, пол, возраст, длительность заболевания, сопутствующие заболевания и лекарства, статус курения, потребление алкоголя и качество питания), исследуемые биомаркеры, а также собственно результаты исследования в формате «среднее ± SD». Подробно рассматривали только публикации, содержащие детальное описание дизайна и результатов исследования.

В ходе обсуждения результатов фиксировали также данные, полученные при анализе маркеров генотоксичности в клетках буккального и лингвального эпителия и другие результаты, представляющие интерес с точки зрения оценки модификации генотоксичности у этой категории больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Электронный поиск в базе данных MedLine/PubMed выявил всего 598 записей, из которых на основании рассмотрения полнотекстовых версий было отобрано 50 оригинальных исследовательских статей, соответствующих избранным критериям включения в обзор. В 14 случаях в качестве биомаркера генотоксичности использованы МЯ или ХрА в лимфоцитах периферической крови (ЛПК), в 36 — повреждения ДНК, оцениваемые методом ДНК-комет.

Собранная информация суммирована в табл. 1 и 2.

Субъектами исследования были пациенты, страдающие диабетом 1-го или 2-го типа или гестационным диабетом. Если в таблице не указано особо, то пациентов с бактериальными инфекциями, онкологическими заболеваниями, гепатитом С или В либо ВИЧ+ исключали из исследований. Пациенты не принимали иммуносупрессоры или антибиотики в течение как минимум 1–3 мес. до исследования, не проходили рентгенологическое обследование или лучевую терапию более 6 мес. до исследования. Контрольные группы набирали среди здоровых добровольцев, проживающих в том же регионе, сбалансированных по возрасту и полу с группами пациентов, в случае гестационного диабета — также по срокам беременности. У участников исследований собирали медицинский анамнез и информацию о недавно проведенных медицинских процедурах и принимаемых лекарственных препаратах. В некоторых исследованиях с помощью опросников собирали также данные о статусе курения, потреблении алкоголя, качестве питания, образе жизни. Периферическую кровь для исследований отбирали путем венепункции. Протоколы всех упоминаемых исследований были одобрены Этическими комитетами.

Пациенты с гестационным сахарным диабетом (ГСД)

В 2019 г. 16 % беременностей (20 млн родов) закончились рождением детей, имеющих гипергликемию, преимущественно обусловленную гестационным диабетом [12, 13].

Поиск выявил только 4 исследования биомаркеров генотоксичности у пациенток с гестационным диабетом. Два посвящены анализу цитогенетического статуса [14, 15], два — оценке поврежденности ДНК [16, 17].

Результаты цитогенетических исследований не совпадают, однако, имеют общую тенденцию. Одни исследователи [14] выявили повышение уровней хромосомных аберраций у пациенток в сравнении с сопоставимой выборкой здоровых беременных. Другие исследователи [15] наблюдали умеренное, но статически незначимое увеличение уровня ХрА при сравнении между беременными с ГСД и без СД и новорожденными

Таблица 1. Результаты исследований цитогенетических маркеров генотоксичности в лимфоцитах пациентов с сахарным диабетом

Первый автор, страна [1] и год публикации	Источник	Размер групп		Средний возраст, лет		Продолжительность заболевания, лет	HbA1c, мг/дл	Особенности исследованной когорты пациентов (сопутствующие заболевания, принимаемые препараты), комментарии	«Частота МЯ на 1000 бинуклеарных клеток,‰» или «Число ХрА на клетку» (*M* ± SD)		Кратность превышения
		П (м/ж)	К (м/ж)	П	К				П	К	
Пациенты с гестационным сахарным диабетом											
M. Toljic и соавт., Сербия, 2017	[14]	37 (0/37)	31 (0/31)	33 (24–40)	31 (20–44)	Не применимо	–	Включали беременных, у которых ранее не был диагностирован СД; кровь отбирали между 24-й и 28-й неделями беременности. Также включали группу пациенток с мягкой гестационной гипергликемией	12,76 ± 6,31**	6,32 ± 3,37	2,02
M. Witczak и соавт., Польша, 2017	[15]	35 (0/35)	30 (0/30)	32 ± 4	30 ± 7	Не применимо	5,2 ± 0,5	Включали беременных с ГСД. Оценивали также уровень ХрА в крови их новорожденных	0,0065 ± 0,0138 (ХрА)	0,0045 ± 0,009 (ХрА)	–
Пациенты с сахарным диабетом 1-го типа											
O. Mihaljevic и соавт., Сербия, 2018	[21]	13 (6/7)	19 (9/10)	10,4 ± 3,9	11,9 ± 3,7	–	10,24 ± 2,03	–	7,77 ± 2,95**	2,10 ± 1,99	3,7
M. Witczak и соавт., Польша, 2014	[22]	17 (0/17)	40 (0/40)	30 ± 4	31 ± 6	16 ± 7,6	6,3 ± 1,0	Включали женщин с СД1 в первом триместре беременности, прием фолиевой кислоты в дозе 400 мкг. Также отбирали лимфоциты пуповинной крови новорожденных	2,35 ± 1,07** (1,42 ± 0,60* у новорожденных)	0,86 ± 0,90 (0,67 ± 0,79 у новорожденных)	2,73 (2,11 у новорожденных)
N. Cinkilic и соавт., Турция, 2009	[23]	35 (20/15)	15 (9/6)	32 ± 10	39 ± 9	1–22	8,37 ± 1,36	Включали пациентов, у которых СД1 был обнаружен до 30 лет, инсулинотерапия до 1 года	0,009 ± 0,012 (ХрА), 1,83 ± 1,15 (МЯ)	0,007 ± 0,009 (ХрА) 1,53 ± 0,64 (МЯ)	–

DOI: https://doi.org/10.17816/ecogen65073

Продолжение таблицы 1

Первый автор, страна [1] и год публикации	Источник	Размер групп		Средний возраст, лет		Продолжительность заболевания, лет	HbA1c, мг/дл	Особенности исследованной когорты пациентов (сопутствующие заболевания, принимаемые препараты), комментарии	«Частота МЯ на 1000 бинуклеарных клеток,‰» или «Число ХрА на клетку» (*M* ± SD)		Кратность превышения
		П (м/ж)	К (м/ж)	П	К				П	К	
Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа											
M. Salimi и соавт., Иран, 2016	[25]	50 (22/28)	50 (25/25)	58 ± 10	57 ± 10	10–20	9,22 ± 1,76 vs. 5,0 ± 0,5 (в контрольной группе)	Информация о принимаемых препаратах не представлена. Отдельно включали группу пациентов с СД2 и нефропатиями: 50 пациентов, м/ж — 32/18; средний возраст 60 ± 11; длительность заболевания 1–20 лет; HbA1c 7,5 ± 1,8 [2]	4,4 ± 0,7** (в группе пациентов с СД2 и нефропатиями — 7,54 ± 2,52)	2,5 ± 0,3	1,8
M. Prasad и соавт., Индия, 2015	[26]	22 (13/9)	42 (30/12)	60 ± 12	58 ± 11	0,08–20	–	Информация о принимаемых препаратах не представлена. Дополнительная группа включала 20 пациентов с периферической невропатией, м/ж — 7/13; средний возраст 58 ± 11; длительность заболевания 10–20 лет	6 ± 7** (в группе пациентов с нейропатиями — 5 ± 0,5).	0,3 ± 0,5	20,0
M.K. Harishankar и соавт., Индия, 2015	[46]	147 (61/86)	54 (25/29)	52 ± 1	–	0,5–10	–	Метформин и/или глимепирид. Дополнительно оценивали уровень МЯ в клетках уротелиального эпителия	16,1 ± 0,3*	2,5 ± 0,2	6,4
R. Saraswathy и соавт., Индия, 2014	[24]	50 (31/19)	50 (31/19)	52 ± 9	52 ± 9	9,02 ± 6,78	–	Информация о принимаемых препаратах не представлена. Также включали 50 пациентов с диабетической нейропатией, м/ж — 31/19; средний возраст 58 ± 11; длительность заболевания 0,5–30	0,03 ± 0,02* (ХрА) (0,086 ± 0,04** в группе пациентов с нейропатией)	0,014 ± 0,0001	2,1 (6,1)
S.C. Corbi и соавт., Бразилия, 2014	[41]	30 (12/18) 30 (10/20)	30 (12/18)	48 ± 8 50 ± 7	39 ± 4	6,2 ± 4,2 5,2 ± 6,6	10,4 ± 1,9 (6,6 ± 0,9) vs. 5,4 ± 0,21 (в контрольной группе)	Включали пациентов с дислипидемией и периодонтитом с высоким и низким показателями гликированного гемоглобина. Информация о принимаемых препаратах не представлена	5,42 ± 3,80** (8,17 ± 5,41)	1,57 ± 0,79	3,4

DOI: https://doi.org/10.17816/ecogen65073

Окончание таблицы 1

Первый автор, страна [1] и год публикации	Источник	Размер групп		Средний возраст, лет		Продолжительность заболевания, лет	HbA1c, мг/дл	Особенности исследованной когорты пациентов (сопутствующие заболевания, принимаемые препараты), комментарии	«Частота МЯ на 1000 бинуклеарных клеток,‰» или «Число ХрА на клетку» (*M* ± SD)		Кратность превышения
		П (м/ж)	К (м/ж)	П	К				П	К	
D.N. Binici и соавт., Турция, 2013	[27]	50 (15/35)	30 (8/22)	58 ± 13	44 ± 14	5,4 ± 4,3	8,93 ± 2,56	Сульфонилмочевина и/или метформин	3,5 ± 1,0**	1,8 ± 0,7	1,9
S.K. Shettigar и соавт., Индия, 2012	[29]	25 (14/11)	24 (11/13)	58 ± 11 (м) / 51 ± 15 (ж)	56 ± 10 (м) / 49 ± 7 (ж)	Информация не представлена	9,7 ± 1,3 vs. 7,9 ± 1 (в контрольной группе)	Информация не представлена	Отличий не обнаружено 11,3 ± 3,5 (м) / 11,0 ± 3,9 (ж)	9,3 ± 3,1 (м) / 11,8 ± 4,6 (ж)	–
R.P. Palazzo и соавт., Бразилия, 2012	[28]	22 (12/10)	22 (5/17)	63 ± 9	63 ± 8	1,5 ± 0,9	–	Включали пациентов, находящихся на поддерживающей гемодиализной терапии; прием ингибиторов АПФ, агентов, снижающих уровень сахара в крови, диуретиков, у некоторых — рекомбинантный эритропоэтин и гидроксид железа	5,5 ± 4,0*	3,5 ± 2,8	1,6
S.A. Supriya и соавт., Индия, 2011	[81]	46 (24/22)	25 (16/9)	55,2	50,5	Свыше 8 лет	–	Включали пациентов, страдающих вегетативной невропатией (различные степени заболеваний коронарной артерии)	15,2 ± 2,3*	10,6 ± 1,2	1,4
L.M. Martínez-Pérez и соавт. Мексика, 2007	[82]	15 (5/10)	10 (2/8)	49 ± 7	46 ± 4	Информация не представлена	–	Пероральные гипогликемические препараты	6,53 ± 2,03**	3,10 ± 1,79	2,1

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. [1] Государство, на территории которого пациентов набирали в исследование. [2] Здесь и далее в скобках данные представлены в виде: количество пациентов в группе (мужчин/женщин); средний возраст; продолжительность диабета; уровень гликированного гемоглобина, мг/дл.

Примечание. SD — standard deviation (стандартное отклонение); П — группа пациентов, К — контрольные группы, ЛПК — лимфоциты периферической крови, HbA1c — гликированный гемоглобин, МЯ — микроядро, ХрА — хромосомные аберрации, ГСД — гестационный сахарный диабет. Цветом выделены исследования, в результате которых не было выявлено статистически значимой разницы между группами пациентов и здоровых добровольцев.

DOI: https://doi.org/10.17816/ecogen65073

Таблица 2. Результаты исследований генотоксических маркеров в лимфоцитах пациентов с сахарным диабетом методом ДНК-комет (щелочная версия, если не указано особо)

Первый автор и год публикации	Источник	Размер групп		Возраст, лет		Длительность заболевания, лет	HbA1c, мг/дл	Особенности исследованной популяции пациентов (сопутствующие заболевания, принимаемые препараты), комментарии	Кратность превышения показателя % ДНК в хвосте кометы, значимость отличий от контрольной группы
		пациенты (м/ж)	контроль (м/ж)	пациенты (м/ж)	контроль (м/ж)				
Пациенты с гестационным сахарным диабетом									
R.B. Gelaleti и соавт., Бразилия, 2015	[16, 83]	46 (0/46)	41 (0/41)	31 ± 5	30 ± 6	Не применимо	6,33 ± 0,90	Включали беременных, у которых ранее не был диагностирован СД; кровь отбирали между 24-й и 28-й неделями. Также включали группу пациенток с мягкой гестационной гипергликемией (24; 32 ± 4; 5,74 ± 0,67).	Присутствует только упоминание о наличии отличия, без уточнения кратности превышения *
J. Basu и соавт., Индия, 2018	[17]	114 (0/114)	114 (0/114)	26 ± 5	24 ± 4	Не применимо	6,00 ± 0,66	Включали беременных, у которых ранее не был диагностирован СД; кровь отбирали между 24-й и 28-й неделями	Авторы наблюдают ~8–10-кратное превышение уровня повреждений ДНК, однако регистрация результата отличалась от рекомендованной** [63]
Пациенты с сахарным диабетом 1-го типа									
O. Mihaljevic и соавт., Сербия, 2018	[21]	13	19 (9/10)	10,4 ± 3,9	11,9 ± 3,7	–	10,24 ± 2,03	–	Авторы наблюдают ~2–5-кратное превышение уровня повреждений ДНК, однако, регистрация результата отличалась от рекомендованной** [63]
N. Wyatt и соавт., Великобритания, 2006	[84]	11	24	18–77	18–77	23,7	–	Метформин (дозировки не указаны)	~1,5*
J. Varvarovská и соавт., Чехия, 2004	[85]	50 (29/21)	30	11,96 ± 4,69	–	4,25	9,5 ± 2,5	–	Отличий не обнаружено
Y. Dinçer и соавт., Турция, 2003	[39]	45 (21/24)	40 (17/23)	32 ± 8	35 ± 6	9 ± 6	7,04 ± 0,85	Среди осложнений наблюдали микроангиопатии, ретинопатии, нейропатии	Авторы наблюдают ~1,2–1,5-кратное превышение уровня повреждений ДНК, однако, регистрация результата отличалась от рекомендованной** [63]

DOI: https://doi.org/10.17816/ecogen65073

Продолжение таблицы 2

Первый автор и год публикации	Источник	Размер групп		Возраст, лет		Длительность заболевания, лет	HbA1c, мг/дл	Особенности исследованной популяции пациентов (сопутствующие заболевания, принимаемые препараты), комментарии	Кратность превышения показателя % ДНК в хвосте кометы, значимость отличий от контрольной группы
		пациенты (м/ж)	контроль (м/ж)	пациенты (м/ж)	контроль (м/ж)				
S. Sardaş и соавт., Турция, 2001	[51]	15	30	Информация не представлена	Информация не представлена	5,2 ± 8,1	–	В исследование включали курильщиков (26 — в группе СД2, 11 — в контроле). Информация о принимаемых препаратах не представлена. Прием витамина Е снижал уровень повреждений ДНК	Авторы наблюдают ~1,7-кратное превышение уровня повреждений ДНК, однако, регистрация результата отличалась от рекомендованной* [63]
M.P. Hannon-Fletcher и соавт., Великобритания, 2000	[43]	50 (30/20)	50 (28/22)	36 ± 2	38 ± 1	–	7,71 ± 0,03	13 пациентов с диабетом имели по крайней мере одно осложнение — ретинопатию, нефропатию, невропатию и макрососудистые заболевания, 8 были курильщиками. Значимых отличий не было обнаружено в лимфоцитах, моноцитах и цельной крови, однако, во фракции нейтрофилов уровни повреждения ДНК были значительно выше (p < 0,001) по сравнению с контрольной группой	Отличий не обнаружено
S. Astley и соавт., Великобритания, 1999	[42]	49 (31/18)	42 (20/22)	39 ± 7	40 ± 9	15,2 ± 5	9,0 ± 1,2	У 13 пациентов в анамнезе ретинопатия, у 8 — нейропатия. Добавление витамина Е (400 МЕ/день) в течение 8 нед. не оказала значимого влияния на уровень повреждений ДНК	Отличий не обнаружено
A.R. Collins и соавт., Словакия, 1998	[86]	10 (10/0)	10 (10/0)	48 ± 8	43 ± 6	15,6	11,0 ± 2,9	У 8 пациентов были хронические осложнения (невропатия и/или ретинопатия); у 2 — не было диабетических осложнений	2,3 *
D. Anderson и соавт., Великобритания, 1998	[61]	22 (11/11)	20 (9/11)	55 ± 7	50 ± 13	Свыше 5 лет	7,61 ± 0,31	Информация о принимаемых препаратах не представлена	Отличий не обнаружено

DOI: https://doi.org/10.17816/ecogen65073

Продолжение таблицы 2

Первый автор и год публикации	Источник	Размер групп		Возраст, лет		Длительность заболевания, лет	HbA1c, мг/дл	Особенности исследованной популяции пациентов (сопутствующие заболевания, принимаемые препараты), комментарии	Кратность превышения показателя % ДНК в хвосте кометы, значимость отличий от контрольной группы
		пациенты (м/ж)	контроль (м/ж)	пациенты (м/ж)	контроль (м/ж)				
Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа									
A. Rao и соавт., Индия, 2020	[87]	50	50 (+50)	30–60	30–60	Информация не представлена	<7	В экспериментальную группу включали пациентов с СД2 и пародонтитом без каких-либо сопутствующих системных заболеваний. В качестве контрольной группы выступали как здоровые добровольцы, так и пациенты с пародонтитом, но без СД2 и других системных заболеваний	Отличий не обнаружено (однако, средние значения были выше в группе с СД2, $p = 0,515$)
A. Raghav и соавт., Индия, 2018	[88]	100	50	56 ± 10	57 ± 12	Информация не представлена	–	Информация не представлена. У половины пациентов с СД также в анамнезе хроническая болезнь почек	3,5–4,8 ** (в зависимости от отсутствия или наличия патологий почек)
M. Pittaluga и соавт., Италия, 2015	[58]	12 (12/0)	12 (12/0)	62 ± 4	61 ± 4	Свыше 5 лет	6,7 ± 0,2 vs. 5,5 ± 0,1 (в контрольной группе)	Метформин в качестве монотерапии или в комбинации с репаглинидом или гликлазидом. Значимое ($p < 0,05$) снижение от исходного уровня после 4 мес. умеренных тренировок	Отличий не обнаружено
S.A. Bukhari и соавт., Пакистан, 2015	[89]	80 (40/40)	80 (40/40)	Когорты включали молодых и пожилых пациентов	Когорты включали молодых и пожилых пациентов	Информация не представлена	Выше 7,5	Информация о принимаемых препаратах не представлена	Авторы наблюдают ~2–3-кратное превышение уровня повреждений ДНК, однако, регистрация результата отличалась от рекомендованной** [63]
A. Merecz и соавт., Польша, 2015	[90]	120 (67/53)	146 (77/69)	64 ± 12	65 ± 15	Информация не представлена	–	Информация о принимаемых препаратах не представлена. Также включали группу с нейропатиями [89 (42/47); 66 ± 11], для которой также обнаружен повышенный уровень повреждений ДНК ($p < 0,001$)	1,2–2 ** (в зависимости от генотипа)

Продолжение таблицы 2

Первый автор и год публикации	Источник	Размер групп		Возраст, лет		Длительность заболевания, лет	HbA1c, мг/дл	Особенности исследованной популяции пациентов (сопутствующие заболевания, принимаемые препараты), комментарии	Кратность превышения показателя % ДНК в хвосте кометы, значимость отличий от контрольной группы
		пациенты (м/ж)	контроль (м/ж)	пациенты (м/ж)	контроль (м/ж)				
D.J. Xavier и соавт., Бразилия, 2015	[91]	27 (11/16)	16 (7/9)	53 ± 9	53 ± 7	10,1 ± 4,0	–	Метформин и/или инсулин	Авторы наблюдают ~2,3-кратное превышение уровня повреждений ДНК, однако, регистрация результата отличалась от рекомендованной* [63]
D.J. Xavier и соавт., Бразилия, 2014	[56]	10 (3/7)	12 (7/9)	46 ± 12	53 ± 7	6,9	9,9 ± 2,0, после лечения — 9,2 ± 2,1	Инсулин и/или пероральные гипогликемические препараты, а также препараты для лечения при сопутствующих патологиях. В течение 7 дней пациенты придерживались диабетической диеты, после чего уровень повреждений ДНК значимо (p < 0,05) снизился	Авторы наблюдают ~2,3-кратное превышение уровня повреждений ДНК, однако, регистрация результата отличалась от рекомендованной* [63]
E. Müllner и соавт., Австрия, 2013	[48]	76 (34/42)	21 (6/15)	65 ± 7	63 ± 6	Информация не представлена	7,26 ± 1,08	Пероральные гипогликемические препараты и/или инсулин. После 4 нед. повышенного потребления овощей и растительного масла наблюдали снижение уровня повреждений ДНК	Отличий не обнаружено
E. Tatsch и соавт., Бразилия, 2012	[37]	32 (14/18)	30 (16/14)	57 ± 6	54 ± 7	10,7 ± 6	7,7 ± 1,7 vs. 5,2 ± 0,7 (в контрольной группе)	Только инсулин — 9 %, пероральные гипогликемические препараты — 72 %, совместно — 19 %.	Авторы наблюдают ~5–6-кратное превышение уровня повреждений ДНК, однако, регистрация результата отличалась от рекомендованной* [63]
R.P. Palazzo и соавт., Италия, 2012	[28]	22 (12/10)	22 (5/17)	63 ± 9	63 ± 8	1,5 ± 0,9	–	Включали пациентов, находящихся на поддерживающей гемодиализной терапии; ингибиторы АПФ, гипогликемические препараты, диуретики, у некоторых — рекомбинантный эритропоэтин и гидроксид железа	2,2 * (версия метода ДНК-комет не уточняется)

DOI: https://doi.org/10.17816/ecogen65073

Продолжение таблицы 2

Первый автор и год публикации	Источник	Размер групп		Возраст, лет		Длительность заболевания, лет	HbA1c, мг/дл	Особенности исследованной популяции пациентов (сопутствующие заболевания, принимаемые препараты), комментарии	Кратность превышения показателя % ДНК в хвосте кометы, значимость отличий от контрольной группы
		пациенты (м/ж)	контроль (м/ж)	пациенты (м/ж)	контроль (м/ж)				
S.I. Salem и соавт., Египет, 2012	[92]	28 (8/20)	25 (10/15)	53 ± 5	53 ± 7	9,7 ± 2,1	9,6 ± 2 vs. 3,4 ± 0,6 (в контрольной группе)	В исследование не включали пациентов с историей курения, ишемической болезни сердца, застойной сердечной недостаточности, хронических заболеваний печени, диабетической нефропатии, ревматических заболеваний, рака и субъектов, которые недавно подвергались радиологическим процедурам (месяцем ранее). Ни один из пациентов не принимал антиоксидантные добавки	12,2 **
J. Kasznicki и соавт., Польша, 2012	[93]	16 (6/10)	19 (10/9)	64 ± 12	65 ± 14	Информация не представлена	9,44 ± 1,68 vs. 5,5 ± 0,3 (в контрольной группе)	Информация не представлена. Дополнительная группа включала пациентов с СД2 и дистальной симметричной полиневропатией, повреждения ДНК в которой оказались значимо ($p < 0,001$) выше группы пациентов с СД2 без невропатии	3,1 *
M. Arif и соавт., Бангладеш, 2010	[38]	32 (18/14)	25 (15/10)	47 ± 5	49 ± 8	5,6 ± 1,8	8,1 ± 2,88 vs. 2,92 ± 0,64 (в контрольной группе)	Информация не представлена. Включали пациентов без побочных системных заболеваний и не принимающих антиоксидантные препараты	1,8 ** (метод ДНК-комет представлен в нейтральной среде)
V. Manfredini и соавт., Бразилия, 2010	[94]	11	18	55 ± 7	49 ± 9	~3 года	7,8 ± 2	Метформин. Также включали группу пациентов с СД2 с дислипидемией, принимающих терапию симвастатином (20 мг/день; $n = 14$) или нет ($n = 9$); уровень повреждений ДНК в первой группе значимо ниже, чем во второй, обе — выше, чем в контроле ($p < 0,05$)	4,0 *

DOI: https://doi.org/10.17816/ecogen65073

Продолжение таблицы 2

Первый автор и год публикации	Источник	Размер групп		Возраст, лет		Длительность заболевания, лет	HbA1c, мг/дл	Особенности исследованной популяции пациентов (сопутствующие заболевания, принимаемые препараты), комментарии	Кратность превышения показателя % ДНК в хвосте кометы, значимость отличий от контрольной группы
		пациенты (м/ж)	контроль (м/ж)	пациенты (м/ж)	контроль (м/ж)				
E. Ibarra-Costilla и соавт., Мексика, 2010	[60]	71 (21/50)	14 (3/11)	40–70	40–50	Свыше 5 лет	Свыше 8,88 ± 1,35	Информация о принимаемых препаратах не представлена	Отличий не обнаружено
Д.А. Васильев и соавт., Россия, 2008	[95]	17 (0/17)	14 (0/14)	57 ± 3	53 ± 1	Впервые диагностирован	–	Информация о принимаемых препаратах не представлена	Отличий не обнаружено
P.B. Bagatini и соавт., Бразилия, 2008	[96]	25 (13/12)	20 (7/13)	63 ± 9	62 ± 9	2,13 ± 2,08	–	Включали пациентов, находящихся на поддерживающей гемодиализной терапии; ингибиторы АПФ, гипогликемические препараты, диуретики, у некоторых — рекомбинантный эритропоэтин и гидроксид железа	Авторы наблюдают ~1,5–2-кратное превышение уровня повреждений ДНК, однако, регистрация результата отличалась от рекомендованной* [63]
M. Lodovici и соавт., Италия, 2008	[35]	39 (16/23)	18 (10/8)	41–79	35–70	Информация не представлена	7,16 ± 0,19	Метформин в качестве монотерапии или в сочетании с глибенкламидом	2,1 *
A. Sliwinska и соавт., Польша, 2008	[97]	30 (15/15)	30 (12/18)	60 ± 10	64 ± 12	11,0 ± 7,6	8,1 ± 1,7	Метформин и/или инсулин	3,4 **
F. Song и соавт., Китай, 2007	[98]	92 (48/44)	113 (64/51)	50 ± 10	52 ± 11	Впервые диагностирован	7,73 ± 2,19 vs. 5,00 ± 0,46 (в контрольной группе)	Информация о принимаемых препаратах не представлена	2,6 *

DOI: https://doi.org/10.17816/ecogen65073

Окончание таблицы 2

Первый автор и год публикации	Источник	Размер групп		Возраст, лет		Длительность заболевания, лет	HbA1c, мг/дл	Особенности исследованной популяции пациентов (сопутствующие заболевания, принимаемые препараты), комментарии	Кратность превышения показателя % ДНК в хвосте кометы, значимость отличий от контрольной группы
		пациенты (м/ж)	контроль (м/ж)	пациенты (м/ж)	контроль (м/ж)				
J. Blasiak и соавт., Польша, 2004	[99]	52 (41/11)	55 (43/12)	61 ± 5	59 ± 6	Информация не представлена	8,5 ± 0,4	Пероральные гипогликемические препараты (сульфонилмочевина и/или метформин) и/или инсулин. Ни пациенты, ни контрольные группы не принимали антиоксидантные добавки	1,6 *
V. Pitozzi и соавт., Италия, 2003	[100]	14 (9/5)	14 (7/7)	62 ± 5	61 ± 4	Информация не представлена	7,0 ± 0,3	Метформин в качестве монотерапии или в сочетании с другими препаратами	Отличий не обнаружено
Y. Dinçer и соавт., Турция, 2002	[36]	63 (33/30)	41 (21/20)	52 ± 6	50 ± 8	Свыше 10 лет	8,4 ± 2,6 vs. 5,5 ± 0,3 (в контрольной группе)	55/63 пациентов в анамнезе имели осложнения (ретинопатии, невропатии, нефропатии, ангиопатии). Информация о принимаемых препаратах не представлена. Пациенты не принимали антиоксидантные витамины или добавки	Авторы наблюдают ~1,8-кратное превышение уровня повреждений ДНК, однако, регистрация результата отличалась от рекомендованной** [63]
S. Sardaş и соавт., Турция, 2001	[51]	48	30	Информация не представлена	Информация не представлена	5,1 ± 5,2	–	В исследование включали курильщиков (26 — в группе СД2, 11 — в контроле). Информация о принимаемых препаратах не представлена. Прием витамина Е снижал уровень повреждений ДНК	Авторы наблюдают ~2,5-кратное превышение уровня повреждений ДНК, однако, регистрация результата отличалась от рекомендованной* [63]
D. Anderson и соавт., Великобритания, 1998	[61]	23 (15/8)	20 (9/11)	60,5 ± 5,4	50,1 ± 12,8	Свыше 5 лет	7,1 ± 0,5 vs. 4,4 ± 0,1 (в контрольной группе)	Информация о принимаемых препаратах не представлена	Отличий не обнаружено

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Примечание. HbA1c — гликированный гемоглобин. Цветом выделены исследования, в результате которых не было выявлено статистически значимой разницы между группами пациентов и здоровых добровольцев.

у матерей с ГСД и без ГСД. Отсутствие изначально предполагаемого цитогенетического эффекта авторы объяснили относительно коротким периодом воздействия повышенного уровня глюкозы (средний гестационный период выявления ГСД — 25,4 ± 5,6 нед.), а также надлежащим контролем за уровнем гликемии во время беременности.

В свою очередь, повышенный уровень повреждений ДНК в лимфоцитах периферической крови, определенный как среднее значение процента ДНК в хвосте кометы, наблюдался в двух работах [16, 17], общая выборка в которых составила 160 пациенток и 155 здоровых беременных. Выявленный феномен авторы работ объяснили следствиями гипергликемии, последствиями ожирения, гипертонии и/или инсулинорезистентности.

Были также исследованы лимфоциты младенцев, рожденных от матерей с ГСД. В результате продемонстрирована положительная корреляция между средним уровнем глюкозы в крови матери и повышенным уровнем повреждений ДНК у потомства [18]. Кроме того, новорожденные у матерей с ГСД имели больший уровень повреждений ДНК в клетках пуповинной крови по сравнению с новорожденными матерей с эугликемией [19].

Таким образом, на современном этапе развития исследований можно заключить, что уровень маркеров генотоксичности повышен как у беременных, страдающих ГСД, так и у новорожденных среди этой категории пациентов. Примечательно, что эти данные перекликаются с результатами В.В. Забродиной, показавшей увеличение уровней поврежденности ДНК у беременных крыс и их потомства на модели стрептозоцин-индуцированного диабета [20]. Тем не менее следует иметь в виду, что сегодня доступны данные весьма ограниченного круга клинических генотоксических исследований, и уверенное заключение о генотоксическом профиле больных ГСД может быть сделано только на основе дополнительных результатов новых независимых исследований.

Пациенты с сахарным диабетом 1-го типа

В результате поиска было отобрано 12 статей, в трех из них в качестве биомаркера были использованы цитогенетические показатели в ЛПК пациентов с СД1, в девяти — повреждения ДНК, выявляемые методом ДНК-комет.

В 2 из 3 цитогенетических исследований [21, 22] было показано повышенное значение уровней МЯ у пациентов с СД1 (суммарно проанализировано 65 пациентов, 26 мужчин, 39 женщин) по сравнению с контрольными группами (74 здоровых добровольцев, 18 мужчин, 56 женщин). В третьем исследовании была обнаружена лишь тенденция в повышении уровня ХрА у пациентов с СД1, не подкрепленная статистической значимостью [23].

Примечательно, что в группе беременных пациенток с СД1 среднее количество МЯ на 1000 клеток оказалось значительно выше ($p < 0{,}001$), чем в контрольной группе беременных. Аналогичный эффект наблюдали в соответствующих группах новорожденных ($p < 0{,}05$). При этом не наблюдалось значительных корреляций между частотой МЯ у матерей с СД1 и частотой у их новорожденных, продолжительностью диабета или уровнями HbA1c [22]. Это наблюдение очевидно согласуется с данными, полученными при исследовании пациенток, гипергликемия у которых была обусловлена ГСД (см. выше).

Анализ поврежденности ДНК у больных СД1 методом ДНК-комет дал неоднозначную картину. В 4 из 9 исследований не было отмечено значимых отличий между группами пациентов с СД1 (всего 265 пациентов) и контрольными группами здоровых добровольцев (265 субъектов). Высокая значимость ($p < 0{,}01$) была выявлена только в 2 из 5 работ, свидетельствующих об увеличении поврежденности ДНК у этой категории больных.

Авторы связывают отсутствие повышенного уровня повреждений ДНК с высоким уровнем жизни и надлежащей лекарственной терапией пациентов.

Таким образом, несмотря на формальное преобладание работ, указывающих на повышение генотоксических маркеров у пациентов с СД1, исследование маркеров генотоксичности у этой категории больных требует дополнительных исследований.

Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа

В сравнении с другими видами сахарного диабета СД2 является наиболее распространенным заболеванием. Именно оценке генотоксических маркеров при СД2 посвящена подавляющая часть анализируемых исследований. Из 34 отобранных для обзора публикаций в 9 в качестве биомаркера генотоксичности выбраны МЯ, в 25 — повреждения ДНК, выявляемые методом ДНК-комет. Исследование, отвечающее всем критериям включения, в котором использован классический метод учета ХрА, представлено только одной работой [24].

В 10 исследованиях, посвященных анализу МЯ или ХрА в ЛПК, были обследованы 487 пациентов (219 мужчин и 268 женщин) и 337 контрольных субъекта (165 мужчин и 172 женщины). Сводные данные по возрасту, длительности терапии, частоте МЯ, а также кратность превышения частоты МЯ в группе пациентов по сравнению с контрольной группой представлены в табл. 1. В 9 из 10 исследований, посвященных анализу МЯ или ХрА, была показана значимость отличий между группами пациентов и контрольной группой, причем в 6 случаях значимость оказалась высокой ($p < 0{,}001$). В двух исследованиях [25, 26] была показана корреляция между продолжительностью заболевания и частотой МЯ, тогда как в двух других [27, 28] эта корреляция не была обнаружена. В одном исследовании [29] отличий

обнаружено не было, авторы это объясняют небольшой величиной обследованной выборки пациентов, небольшой разницей между группами по уровням гликированного гемоглобина HbA1c (9,7 ± 1,3 vs. 7,9 ± 1 мг/дл).

С приведенными данными согласуются результаты исследований, изложенные в нескольких работах, в которых авторы в качестве биомаркера выбирали уровень МЯ в клетках буккального и лингвального эпителиев как менее инвазивные методы отбора биоматериала. Так, в недавней работе [30] показано, что у пациентов с СД2 повышен уровень МЯ в клетках буккального (0,52 ± 0,27 vs. 0,07 ± 0,06 ‰; $p < 0,001$) и лингвального (0,41 ± 0,21 vs. 0,06 ± 0,05 ‰; $p < 0,001$) эпителия в сравнении с группой здоровых добровольцев того же возраста. Аналогичный результат был получен немного ранее российскими учеными (0,52 ± 0,04 vs. 0,34 ± 0,05 ‰; $p < 0,05$) [31], а также другими исследователями [32] на большой группе пациенток ($n = 146$): уровень МЯ в клетках буккального эпителия составлял 1,85 ± 1,4 vs. 0,29 ± 0,4 ‰ в контрольной группе.

В 25 исследованиях, посвященных анализу уровня ДНК-повреждений, оцениваемых методом ДНК-комет в ЛПК, были обследованы 1090 пациентов (в нескольких исследованиях пол пациентов не уточнен) и 945 добровольцев в контроле. В 18 из 25 публикаций, посвященных исследованию повреждений ДНК методом ДНК-комет в ЛПК пациентов с СД2, было обнаружено значимое увеличение уровня повреждений, при этом в 8 случаях значимость оказалась высокой ($p < 0,001$). В то же время в 7 из 25 исследований подобный результат не наблюдался, что авторы объясняли хорошим контролем за гликемическим статусом и/или низкой мощностью исследований.

Первые сведения о возможной индукции цитогенетических повреждений у пациентов с СД2 появились около полувека назад [33, 34]. На основании современного материала, показывающего повышение уровней генотоксических маркеров у больных СД2 в подавляющем большинстве исследований (27 из 34), логично указать на повышенную генотоксическую нагрузку у этих пациентов.

Примечательно, что ряд цитированных авторов ставили задачу по выявлению корреляций между уровнями гликированного гемоглобина и биомаркерами генотоксичности. Одни из них указывают на наличие подобной связи с повреждения ДНК [35–38] или МЯ [29, 32] у пациентов с СД2 или повреждениями ДНК у больных СД1 [39], другие не выявляют ее у пациентов с СД2 [27, 40, 41] и СД1 [23, 42, 43]. Собственные попытки выявить подобные корреляции на основе обобщенного анализа цитированного материала оказались безрезультатны.

Таким образом, вопрос о связи маркеров генотоксичности и уровней гликированного гемоглобина остается на сегодняшний день открытым и может быть решен только на основе существенного расширения выборок, доступных для анализа.

ГЕНОТОКСИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ПРИ НУТРИЦИОЛОГИЧЕСКОЙ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Неотъемлемым фактором, потенциально способным влиять на уровни генотоксических маркеров у больных СД, являются лекарственные препараты и диета, применяемые в целях контроля гликемического статуса больных. Их эффект может выражаться как в непосредственном генотоксическом действии, так в комутагенной или антимутагенной модификации действия эндогенных генотоксикантов — продуктов свободно-радикальных реакций при окислительном стрессе, неизбежном спутнике гипергликемии.

В настоящее время в литературе представлены результаты нескольких исследований, посвященных прицельной оценке цитогенетического статуса пациентов, проходящих терапию гипогликемическими препаратами и/или находящихся на диетотерапии.

Особенность дизайна большинства исследований — отсутствие сравниваемой группы пациентов с СД2, не получающих терапию. Это не позволяет четко дифференцировать эффекты эндогенных генотоксикантов — продуктов окислительного стресса, возможных при СД2 — от влияния экзогенных лекарственных или диетических факторов. Во всех подобных случаях уместно говорить о некоем интегративном генотоксическом эффекте в системе «терапевтическое воздействие – болезнь», чем о выявлении генотоксического или генотоксикант-модифицирующего эффекта отдельно взятого лекарства и/или диетического фактора.

Увеличение уровней генотоксических маркеров при лекарственной терапии и/или диетотерапии было продемонстрировано в нескольких работах. Уровни ХрА в ЛПК возрастали у пациентов с СД2, получающих терапию хлорпропамидом (дневные дозы составляли 100–400 мг) по сравнению с группой здоровых добровольцев, сбалансированной по полу и возрасту [44].

У пациентов с СД2, которые длительное время (свыше 5 лет) ежедневно получали терапию комбинацией пиоглитазона (30 мг/день) и глимепирида (4 мг/день), наблюдалась повышенная частота микроядер в клетках буккального эпителия по сравнению с группой здоровых добровольцев, сбалансированной по возрасту и полу (8,63 ± 2,23 vs. 2,93 ± 1,4 ‰; $p < 0,001$) [45].

Более, чем 5-кратное превышение уровня МЯ было установлено в клетках уротелиального эпителия у пациентов с СД2, принимающих метформин и/или глибенкламид (дозы препаратов не указаны) в сравнении с группой здоровых добровольцев (24,98 ± 2,87 vs. 5,02 ± 1,01 ‰; $p < 0,001$). При этом анализ показал значительное увеличение количества МЯ у пациентов, принимавших только

метформин (23,02 ± 4,44 ‰) или комбинацию метформина и глимепирида (24,98 ± 2,87 ‰), чем у субъектов, принимавших только глимепирид (17,52 ± 3,28 ‰) [46].

У пациентов с СД2, проходящих терапию ситаглиптином (100 мг/день), или препаратами группы тиазолидиндионов пиоглитазоном (30 мг/день), или росиглитазоном (4 мг/день), или получавших медицинскую диетотерапию [50 % калорий из углеводов, 30 % из жиров (6 % насыщенных) и 20 % из белков, с содержанием холестерина не более 300 мг/день, и клетчатка 35 г/день] в течение 6 мес. [47] частота ЛПК с МЯ оказалась значимо выше в группах фармакологического лечения (1,5 ± 0,9, 2,6 ± 1,2 и 2,2 ± 1,1 ‰ соответственно) в сравнении с группой нутрициологического контроля (1,0 ± 0,6 ‰). При этом при сравнении результатов групп медикаментозного лечения между собой оказалось, что в группе терапии ситаглипином частота МЯ была значимо ниже ($p < 0,01$), что может свидетельствовать о более высоком генотоксическом потенциале лечения тиазолидиндионами в сравнении с пиразиновым ингибитором дипептидилпептидазы-4.

Дополнительно в этом исследовании оценивали уровень клеток с ХрА. Приведенные выше наблюдения о более напряженном цитогенетическом статусе пациентов, получающих фармакотерапию, оказались справедливы и для общего числа ХрА (0,07 ± 0,02, 0,14 ± 0,05, 0,15 ± 0,05 vs. 0,04 ± 0,03 %) [47]. Справедливости ради следует отметить, что последние приведенные показатели не совсем понятны, поскольку они на порядок меньше значений спонтанного уровня хромосомного мутагенеза у человека, который общепринято оценивать в 1–3 % аберрантных лимфоцитов периферической крови.

Таким образом, свидетельства об увеличении генотоксических маркеров у больных под действием гипогликемических препаратов представлены единичными, не подтвержденными и недостаточно убедительными исследованиями. Вопрос о генотоксических эффектах гипогликемических препаратов у леченых пациентов требует более широкого исследования.

Более убедительны и многочисленны примеры, демонстрирующие снижение уровней генотоксических маркеров под действием фармакологических и/или нутрициологических факторов.

Снижение уровня повреждений ДНК ($p < 0,001$) было показано у больных СД2 после 8-недельного периода дополнительного ежедневного потребления 300 г смеси овощей, включающей различные виды крестоцветных, а также шпинат, морковь и бобовые в совокупности с растительным маслом (25 мл в день), богатым полиненасыщенными жирными кислотами. Снижение поврежденности ДНК наблюдалось уже на 4-й неделе исследования и сохранялось через 8 нед. после прекращения соблюдения диеты [48]. Примечательно, что та же группа исследователей не обнаружила влияния аналогичной диеты на уровни МЯ в клетках буккального эпителия у пациентов с СД2 [49].

Регулярное потребление зеленого чая (дважды в день по 150 мл 1 % масс./об.) в течение 12 нед. приводило к значимому ($p < 0,001$) снижению уровня повреждений ДНК у пациентов с СД2 в плацебо-контролируемом (вода) исследовании [50].

Потребление витамина Е (900 мг/день) в течение 12 нед. приводило к значимому ($p < 0,05$) снижению уровня повреждений ДНК в лимфоцитах периферической крови, выявленных методом ДНК-комет у курящих и некурящих пациентов с СД2 [51].

Снижение частоты МЯ в клетках буккального эпителия наблюдали в двух независимых исследованиях у пациентов с СД2 при ежедневном приеме фолиевой кислоты (перорально 5 мг 3 раза в день) в течение 30 дней [52–54].

Не выявлено влияния регулярного потребления низких доз известного антиоксиданта витамина С на уровни МЯ в клетках периферической крови пациентов с СД2 или предиабетом [40]. Однако данное наблюдение малоинформативно, поскольку авторы не приводят данных об изначальной обеспеченности пациентов этим эссенциальным у человека элементом антиоксидантной защиты.

Длительное лечение симвастатином (20 мг/день свыше 2 лет) уменьшает окислительные повреждения ДНК у пациентов с дислипидемическим СД2 [55].

Сведения о возможности снижения уровней генотоксических биомаркеров подтверждаются в исследованиях, в которых больные получали диету в сочетании с лекарствами. В частности, было показано, что после 7-дневной госпитализации, в течение которой пациенты с СД2 придерживались диабетической диеты с низким содержанием сахара под гликемическим контролем (инсулин, метформин), уровень повреждений ДНК значимо снижался ($p < 0,05$), однако, не достигал уровня контрольной группы здоровых добровольцев ($p < 0,05$) [56]. В свою очередь было убедительно продемонстрировано, что при монотерапии метформином (в среднем 1,7 ± 0,9 г/день) свыше 5 мес. частота МЯ в ЛПК пациентов обратно пропорциональна концентрации метформина в плазме крови пациентов с СД2 ($p = 0,009$) [57].

Таким образом, можно констатировать, что препараты, применяющиеся для контроля гипергликемии, или диета неиндифферентны для генотоксического статуса пациентов с СД. Важно отметить, что физические упражнения и иные воздействия также могут уменьшать уровни генотоксических биомаркеров. Например, 4-месячные умеренные физические тренировки 3 раза в неделю значимо снижают уровни повреждений ДНК ($p < 0,05$) [58], а бариатрическая операция приводит к значимому снижению уровня МЯ в периферических лимфоцитах пациентов с СД2 через 1 год после операции ($p < 0,05$) [59].

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа различных генотоксических событий при диабете неоднородны, прежде всего, по показателям поврежденности ДНК. Ряд авторов [60, 61] высказывают предположение, что это можно объяснить выбором когорт пациентов с разной продолжительностью заболевания. Действительно, перманентный окислительный стресс может приводить к активации адаптивных механизмов различного уровня — от антиоксидантной системы защиты до репарации ДНК. Наряду с этим следует обратить внимание, что методология регистрации повреждений ДНК методом ДНК-комет устоялась сравнительно недавно [62]. В этой связи выявляемые расхождения могут быть объяснены особенностями выполнения инструментальной части исследований, которые часто становятся причиной межлабораторных расхождений результатов этого теста [63]. Кроме того, в цитируемых работах были использованы различные протоколы отбора и хранения исследуемого материала, что также имеет влияние на оцениваемый показатель [64].

Учитывая возможность артефактных искажений результатов теста ДНК-комет, меньшее количество работ, отрицающих повышение показателя поврежденности ДНК при гипергликемии, а также очевидную согласованность работ, показывающих корреляцию поврежденности ДНК при СД с цитогенетическими биомаркерами ХрА и МЯ, можно обоснованно указать на увеличение поврежденности ДНК у больных диабетом.

Очевидно, что имеющегося пула экспериментальных данных недостаточно для утвердительного заключения о повышении маркеров генотоксичности у пациентов с СД1 и, отчасти, ГСД. Продолжение исследований в этом направлении тем более важно, что следует ответить на вопрос, нуждается ли эта категория пациентов в антимутагенной защите, а следовательно, в усилиях по ее разработке.

Совокупность приведенных сведений позволяет ставить задачи по рационализации терапии ГСД, СД2 и, в перспективе, СД1, с учетом влияния на маркеры генотоксичности. Это тем более актуально потому, что повреждения ДНК являются пусковым звеном канцерогенеза и нарастают по мере развития опухолей. Диабет, как показано для СД2, связан с повышенным риском развития рака печени, поджелудочной железы, эндометрия, толстой и прямой кишки, груди, мочевого пузыря. При этом связь отчасти может быть обусловлена общими факторами риска этих двух заболеваний, такими как старение, ожирение, диета и отсутствие физической активности [65, 66]. Помимо непосредственного влияния активных форм кислорода на ДНК прямо или опосредованно через перекисное окисление липидов и/или пероксинитрит, следует еще указать, что по новым данным в процесс повреждения ДНК может быть вовлечен сигнальный путь Akt/туберин [67, 68].

Повреждения ДНК приводят к инициации клеточной гибели и, следовательно, могут рассматриваться как фактор развития цито- и гистопатогенеза при СД [69], что определяет необходимость разработки способов антимутагенной защиты при СД не только с точки зрения профилактики онкогенеза, но также превенции дегенеративных процессов.

С точки зрения рационализации терапии особое внимание привлекает метформин. Во-первых, данное производное диметилбигуанида, пероральный антигликемический препарат — наиболее часто назначаемый препарат первой линии лечения при СД2 во всем мире [70]. Во-вторых, имеются экспериментальные работы, доказывающие его антимутагенные свойства. Например, пероральное однократное или ежедневное 4- или 8-недельное введение метформина в дозах 100, 500 и 2500 мг/кг значимо дозозависимо снижает уровни клеток костного мозга с ХрА и МЯ на модели стрептозотоцинового диабета у крыс [71]. Аналогичный эффект наблюдается с использованием той же экспериментальной модели диабета после ежедневного 4-недельного перорального введения метформина в дозе 50 мг/кг в комбинации с пиоглитазоном (1 мг/кг) при регистрации МЯ в клетках костного мозга [72]. Метформин в дозах 62,5, 125 и 250 мг/кг после 7-дневного ежедневного введения значимо дозозависимо снижал частоту полихроматофильных эритроцитов костного мозга самцов мышей Swiss albino через 24, 48 или 72 ч после внутрибрюшинного введения цитостатического противоопухолевого препарата адриамицина в дозе 15 мг/кг [73]. Данные исследований *in vitro* также свидетельствуют о защитном действии метформина в отношении ионизирующей радиации и ряда химических агентов [74]. В-третьих, имеется пусть единичное, но прямое вышеописанное наблюдение, указывающее на его способность снижать уровни МЯ при монотерапии у пациентов с СД2 [57]. Ему можно противопоставить также единичное исследование [46], в котором показан комутагенный эффект метформина. Конечно, инверсия защитного эффекта — не редкость среди антимутагенов [75]. Тем не менее это наблюдение пока не подтверждено ни в клинике, ни в эксперименте, тогда как свидетельства об антимутагенных эффектах метформина были воспроизведены в работах разных авторов. Отсюда следует очевидная рекомендация по исследованиям, направленным на углубление представлений об антимутагенных/антиканцерогенных свойствах метформина в эксперименте и в условиях клинических исследований. В результате гипогликемическая терапия может обогатиться новыми возможностями по профилактике генотоксически обусловленных осложнений диабета.

Возможно, что для антигенотоксической профилактики у больных диабетом целесообразно использование антимутагенной витаминотерапии, возможности которой были рассмотрены ранее [75, 76], а также известного анксиолитика Афобазола®, который продемонстрировал

в эксперименте антимутагенные свойства [77], а также антидиабетическую и цитопротекторную активности в модели стрептозотоцинового диабета [78] и модели ГСД у крыс [79]. Интересен также препарат Ноопепт®, обладающий нейропротективными и ноотропными свойствами, показавший антидиабетическую активность на модели стрептозотоцинового диабета у мышей в совокупности с антигенотоксической активностью в клетках поджелудочной железы, печени и почек [80].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биомаркеры генотоксичности у больных СД представляют существенный интерес для исследователей. Накопленные результаты неоднородны, требуется более широкое исследование биомаркеров генотоксичности при СД с помощью современных подходов и общепринятых стандартизированных протоколов.

На сегодняшнем этапе уместно констатировать, что больные СД2 характеризуются увеличенным уровнем маркеров генотоксичности, что указывает на риск развития у них онкологических заболеваний. Результаты исследований маркеров генотоксичности у пациентов с СД1 и ГСД противоречивы, представлены малым количеством исследований, однако, свидетельствуют скорее о повышенной генотоксической нагрузке, чем об ее отсутствии.

Уровни генотоксических повреждений, а следовательно, риск канцерогенеза, могут быть снижены у больных СД под влиянием физических упражнений, диет и/или гипогликемических лекарств. К экспериментальному и клиническому изучению в качестве возможных лекарственных кандидатов, снижающих уровни генотоксических биомаркеров у больных диабетом, могут быть рекомендованы метформин, Афобазол® и Ноопепт®.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. IDF Diabetes Atlas 9th edition. Режим доступа: https://diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html. Дата обращения: 19.05.2021.

2. van Dieren S., Beulens J.W., van der Schouw Y.T., et al. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic // Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010. Vol. 17, Suppl 1. P. S3–S8. DOI: 10.1097/01.hjr.0000368191.86614.5a

3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестакова М.В., Майорова Ф.Ю. 9-й выпуск // Сахарный диабет. 2019. Т. 22, № 1S1. С. 1–144. DOI: 10.14341/DM221S1

4. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // Терапевтический архив. 2019. Т. 91, № 10. С. 4–13. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364

5. 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. Vol. 60, No. 10. P. 1187–1193. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.01042.x

6. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature. 2001. Vol. 414, No. 6865. P. 813–820. DOI: 10.1038/414813a

7. Балаболкин М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете // Сахарный диабет. 2002. № 4. С. 8–16.

8. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Окислительный стресс: патогенетическая роль в развитии сахарного диабета и его осложнения, терапевтические подходы к коррекции // БЭБиМ. 2021. Т. 171. № 2. С. 136–149. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-2-136-149

9. Bigagli E., Lodovici M. Circulating Oxidative Stress Biomarkers in Clinical Studies on Type 2 Diabetes and Its Complications // Oxid Med Cell Longev. 2019. Vol. 2019. P. 5953685. DOI: 10.1155/2019/5953685

10. Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Мутагены: скрининг и фармакологическая профилактика воздействий. М.: Медицина, 1998. 328 с.

11. Дурнев А.Д., Жанатаев А.К., Шредер О.В., Середенина В.С. Генотоксические поражения и болезни // Молекулярная медицина. 2013. № 3. С. 3–19.

12. Witczak M., Ferenc T., Gulczyńska E., et al Elevated frequencies of micronuclei in pregnant women with type 1 diabetes mellitus and in their newborns // Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2014. Vol. 763. P. 12–17. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2014.02.002

13. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019. Режим доступа: https://diabetesatlas.org/en/ Дата обращения: 26.05.2021.

14. Toljic M., Egic A., Munjas J., et al. Increased oxidative stress and cytokinesis-block micronucleus cytome assay parameters in pregnant women with gestational diabetes mellitus and gestational arterial hypertension // Reprod Toxicol. 2017. Vol. 71. P. 55–62. DOI: 10.1016/j.reprotox.2017.04.002

15. Witczak M., Wilczyński J., Gulczyńska E., et al. What is the impact of gestational diabetes mellitus on frequency of structural chromosome aberrations in pregnant women and their offspring? // Mutat Res. 2017. Vol. 818. P. 27–30. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2017.04.003

16. Gelaleti R.B., Damasceno D.C., Lima P.H., et al. Oxidative DNA damage in diabetic and mild gestational hyperglycemic pregnant women // Diabetol Metab Syndr. 2015. Vol. 7. P. 1. DOI: 10.1186/1758-5996-7-1

17. Basu J., Datta C., Chowdhury S., et al. Gestational Diabetes Mellitus in a Tertiary Care Hospital of Kolkata, India: Prevalence, Pathogenesis and Potential Disease Biomarkers // Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2020. Vol. 128, No. 4. P. 216–223. DOI: 10.1055/a-0794-6057

18. Gelaleti R.B., Damasceno D.C., Santos D.P., et al. Increased DNA Damage is Related to Maternal Blood Glucose Levels in the Offspring of Women With Diabetes and Mild Gestational

Hyperglycemia // Reprod Sci. 2016. Vol. 23, No. 3. P. 318–323. DOI: 10.1177/1933719115602766

19. Durga K.D., Adhisivam B., Vidya G., et al. Oxidative stress and DNA damage in newborns born to mothers with hyperglycemia – a prospective cohort study // J Matern Fetal Neonatal Med. 2018. Vol. 31, No. 18. P. 2396–2401. DOI: 10.1080/14767058.2017.1344630

20. Забродина В.В., Шредер Е.Д., Шредер О.В., и др. Нарушения пренатального развития и гликемического статуса у потомства крыс с экспериментальным стрептозотоциновым диабетом и их коррекция афобазолом // БЭБиМ. 2014. Т. 158. № 7. С. 20–24.

21. Mihaljevic O., Zivancevic-Simonovic S., Milosevic-Djordjevic O., et al. Apoptosis and genome instability in children with autoimmune diseases // Mutagenesis. 2018. Vol. 33, No. 5–6. P. 351–357. DOI: 10.1093/mutage/gey037

22. Witczak M., Ferenc T., Gulczyńska E., et al. Elevated frequencies of micronuclei in pregnant women with type 1 diabetes mellitus and in their newborns // Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2014. Vol. 763. P. 12–17. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2014.02.002

23. Cinkilic N., Kiyici S., Celikler S., et al. Evaluation of chromosome aberrations, sister chromatid exchange and micronuclei in patients with type-1 diabetes mellitus // Mutat Res. 2009. Vol. 676, No. 1–2. P. 1–4. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2009.02.014

24. Saraswathy R., Anand S., Kunnumpurath S.K., et al. Chromosomal Aberrations and Exon 1 Mutation in the AKR1B1 Gene in Patients with Diabetic Neuropathy // Ochsner J. 2014. Vol. 14, No. 3. P. 339–342.

25. Salimi M., Broumand B., Mozdarani H. Association of elevated frequency of micronuclei in peripheral blood lymphocytes of type 2 diabetes patients with nephropathy complications // Mutagenesis. 2016. Vol. 31, No. 6. P. 627–633. DOI: 10.1093/mutage/gew029

26. Prasad M., Bronson S.C., Warrier T., et al. Evaluation of DNA damage in Type 2 diabetes mellitus patients with and without peripheral neuropathy: A study in South Indian population // J Nat Sci Biol Med. 2015. Vol. 6, No. 1. P. 80–84. DOI: 10.4103/0976-9668.149096

27. Binici D.N., Karaman A., Coşkun M., et al. Genomic damage in patients with type-2 diabetes mellitus // Genet Couns. 2013. Vol. 24, No. 2. P. 149–156.

28. Palazzo R.P., Bagatini P.B., Schefer P.B., et al. Genomic instability in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis // Rev Bras Hematol Hemoter. 2012. Vol. 34, No. 1. P. 31–35. DOI: 10.5581/1516-8484.20120011

29. Shettigar S.K., Shailaja C., Kulkarni R.K. Elevated micronuclei frequency in type 2 diabetes with high glycosylated hemoglobin // Diabetes Res Clin Pract. 2012. Vol. 95, No. 2. P. 246–250. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.10.025

30. Quintero Ojeda J.E., Aguilar-Medina M., Olimón-Andalón V., et al. Increased Micronuclei Frequency in Oral and Lingual Epithelium of Treated Diabetes Mellitus Patients // Biomed Res Int. 2018. Vol. 2018. P. 4898153. DOI: 10.1155/2018/4898153

31. Ильинских Н.Н., Костромеева М.С., Ильинских Е.Н. Мониторинг цитогенетических последствий у больных клещевым энцефалитом, имеющих сахарный диабет 2 типа, в зависимости от полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз // Сахарный диабет. 2019. Т. 22, № 3. С. 225–232. DOI: 10.14341/DM9715

32. Grindel A., Brath H., Nersesyan A., Knasmueller S., Wagner K.H. Association of Genomic Instability with HbA1c levels and Medication in Diabetic Patients // Sci Rep. 2017. Vol. 7. P. 41985. DOI: 10.1038/srep41985

33. Vormittag W. Structural chromosomal aberration rates and sister-chromatid exchange frequencies in females with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes // Mutat Res. 1985. Vol. 143. No. 3. P. 117–119. DOI: 10.1016/s0165-7992(85)80020-8

34. Shaw J.F., Kansal P.C., Gatti R.A. Letter: Diabetes mellitus, chromosomal aberration, and malignancy // Lancet. 1976. Vol. 2, No. 7980. P. 315. DOI: 10.1016/s0140-6736(76)90769-8

35. 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. Vol. 638, No. 1–2. P. 98–102. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2007.09.002

36. Dinçer Y., Akçay T., Alademir Z., Ilkova H. Assessment of DNA base oxidation and glutathione level in patients with type 2 diabetes // Mutat Res. 2002. Vol. 505, No. 1–2. P. 75–81. Corrected and republished from: Mutat Res. 2003. Vol. 525, No. 1–2. P. 129–30. DOI: 10.1016/s0027-5107(02)00143-4

37. Tatsch E., Bochi G.V., Piva S.J., et al. Association between DNA strand breakage and oxidative, inflammatory and endothelial biomarkers in type 2 diabetes // Mutat Res. 2012. Vol. 732, No. 1–2. P. 16–20. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2012.01.004

38. Arif M., Islam M.R., Waise T.M., et al. DNA damage and plasma antioxidant indices in Bangladeshi type 2 diabetic patients // Diabetes Metab. 2010. Vol. 36, No. 1. P. 51–57. DOI: 10.1016/j.diabet.2009.05.007

39. Dinçer Y., Akçay T., Ilkova H., et al. DNA damage and antioxidant defense in peripheral leukocytes of patients with Type I diabetes mellitus // Mutat Res. 2003. Vol. 527, No. 1–2. P. 49–55. DOI: 10.1016/s0027-5107(03)00073-3

40. Franke S.I., Müller L.L., Santos M..C, et al. Vitamin C intake reduces the cytotoxicity associated with hyperglycemia in prediabetes and type 2 diabetes // Biomed Res Int. 2013. Vol. 2013. P. 896536. DOI: 10.1155/2013/896536

41. Corbi S.C., Bastos A.S., Orrico S.R., et al. Elevated micronucleus frequency in patients with type 2 diabetes, dyslipidemia and periodontitis // Mutagenesis. 2014. Vol. 29, No. 6. P. 433–439. DOI: 10.1093/mutage/geu043

42. Astley S., Langrish-Smith A., Southon S., Sampson M. Vitamin E supplementation and oxidative damage to DNA and plasma LDL in type 1 diabetes // Diabetes Care. 1999. Vol. 22, No. 10. P. 1626–1631. DOI: 10.2337/diacare.22.10.1626

43. Hannon-Fletcher M.P., O'Kane M.J., Moles K.W., et al. Levels of peripheral blood cell DNA damage in insulin dependent diabetes mellitus human subjects // Mutat Res. 2000. Vol. 460, No. 1. P. 53–60. DOI: 10.1016/s0921-8777(00)00013-6

44. Watson W.A., Petrie J.C., Galloway D.B., et al. In vivo cytogenetic activity of sulphonylurea drugs in man // Mutat Res. 1976. Vol. 38, No. 1. P. 71–80. DOI: 10.1016/0165-1161(76)90080-7

45. Shaik N.A., Shaik J..P, Ali S., et al. Increased frequency of micronuclei in diabetes mellitus patients using pioglitazone and glimepiride in combination // Food Chem Toxicol. 2010. Vol. 48, No. 12. P. 3432–3435. DOI: 10.1016/j.fct.2010.09.016

46. Harishankar M.K., Logeshwaran S., Sujeevan S., et al. Genotoxicity evaluation of metformin and glimepiride by micronucleus assay in exfoliated urothelial cells of type 2 diabetes mel-

litus patients // Food Chem Toxicol. 2015. Vol. 83. P. 146–150. DOI: 10.1016/j.fct.2015.06.013

47. Oz Gul O., Cinkilic N., Gul C.B., et al. Comparative genotoxic and cytotoxic effects of the oral antidiabetic drugs sitagliptin, rosiglitazone, and pioglitazone in patients with type-2 diabetes: a cross-sectional, observational pilot study // Mutat Res. 2013. Vol. 757, No. 1. P. 31–35. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2013.04.024

48. Müllner E., Brath H., Pleifer S., et al. Vegetables and PUFA-rich plant oil reduce DNA strand breaks in individuals with type 2 diabetes // Mol Nutr Food Res. 2013. Vol. 57, No. 2. P. 328–338. DOI: 10.1002/mnfr.201200343

49. Müllner E., Brath H., Nersesyan A., et al. Nuclear anomalies in exfoliated buccal cells in healthy and diabetic individuals and the impact of a dietary intervention // Mutagenesis. 2014. Vol. 29, No. 1. P. 1–6. DOI: 10.1093/mutage/get056

50. Choi S.W., Yeung V.T., Collins A.R., Benzie I.F. Redox-linked effects of green tea on DNA damage and repair, and influence of microsatellite polymorphism in HMOX-1: results of a human intervention trial // Mutagenesis. 2015. Vol. 30, No. 1. P. 129–137. DOI: 10.1093/mutage/geu022

51. Sardaş S, Yilmaz M, Oztok U, et al. Assessment of DNA strand breakage by comet assay in diabetic patients and the role of antioxidant supplementation // Mutat Res. 2001. Vol. 490, No. 2. P. 123–129. DOI: 10.1016/s1383-5718(00)00157-1

52. Zúñiga-González G.M., Batista-González C.M., Gómez-Meda B.C., et al. Micronuclei in diabetes: folate supplementation diminishes micronuclei in diabetic patients but not in an animal model // Mutat Res. 2007. Vol. 634, No. 1–2. P. 126–134. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2007.06.006

53. Lazalde-Ramos B.P., Zamora-Perez A.L., Sosa-Macías M., et al. DNA and oxidative damages decrease after ingestion of folic acid in patients with type 2 diabetes // Arch Med Res. 2012. Vol. 43, No. 6. P. 476–481. DOI: 10.1016/j.arcmed.2012.08.013

54. Gómez-Meda B.C., Zamora-Perez A.L., Muñoz-Magallanes T., et al. Nuclear abnormalities in buccal mucosa cells of patients with type I and II diabetes treated with folic acid // Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2016. Vol. 797. P. 1–8. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2015.12.003

55. Manfredini V., Biancini G.B., Vanzin C.S., et al. Simvastatin treatment prevents oxidative damage to DNA in whole blood leukocytes of dyslipidemic type 2 diabetic patients // Cell Biochem Funct. 2010. Vol. 28, No. 5. P. 360–366. DOI: 10.1002/cbf.1654

56. Xavier D.J., Takahashi P., Manoel-Caetano F.S., et al. One-week intervention period led to improvements in glycemic control and reduction in DNA damage levels in patients with type 2 diabetes mellitus // Diabetes Res Clin Pract. 2014. Vol. 105, No. 3. P. 356–363. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.06.004

57. da Silva B.S., Rovaris D.L., Bonotto R.M., et al. The influence on DNA damage of glycaemic parameters, oral antidiabetic drugs and polymorphisms of genes involved in the DNA repair system // Mutagenesis. 2013. Vol. 28, No. 5. P. 525–530. DOI: 10.1093/mutage/get029

58. Pittaluga M., Sgadari A., Dimauro I., et al. Physical exercise and redox balance in type 2 diabetics: effects of moderate training on biomarkers of oxidative stress and DNA damage evaluated through comet assay // Oxid Med Cell Longev. 2015. Vol. 2015. P. 981242. DOI: 10.1155/2015/981242

59. Bankoglu E.E., Arnold C., Hering I., et al. Decreased Chromosomal Damage in Lymphocytes of Obese Patients After Bariatric Surgery // Sci Rep. 2018. Vol. 8, No. 1. P. 11195. DOI: 10.1038/s41598-018-29581-6

60. Ibarra-Costilla E., Cerda-Flores R.M., Dávila-Rodríguez M.I., et al. DNA damage evaluated by comet assay in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus // Acta Diabetol. 2010. Vol. 47, Suppl 1. P. 111–116. DOI: 10.1007/s00592-009-0149-9

61. Anderson D., Yu T.W., Wright J., Ioannides C. An examination of DNA strand breakage in the comet assay and antioxidant capacity in diabetic patients // Mutation Research. 199. Vol. 398, No. 1–2. P. 151–161. DOI: 10.1016/s0027-5107(97)00271-6

62. OECD Test No. 489: In Vivo Mammalian Alkaline Comet Assay. Режим доступа: https://www.oecd.org/env/test-no-489-in-vivo-mammalian-alkaline-comet-assay-9789264264885-en.htm. Дата обращения: 27.05.2021.

63. Sirota N.P., Zhanataev A.K., Kuznetsova E.A., et al. Some causes of inter-labolatory variation in the results of comet assay // Mutation Research. 2014. Vol. 770. P. 16–22. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2014.05.003

64. Gajski G., Gerić M., Živković Semren T., et al. Application of the comet assay for the evaluation of DNA damage from frozen human whole blood samples: Implications for human biomonitoring // Toxicol Lett. 2020. Vol. 319. P. 58–65. DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.11.010

65. Habib S.L., Rojna M. Diabetes and risk of cancer // ISRN Oncol. 2013. Vol. 2013. P. 583786. DOI: 10.1155/2013/583786

66. Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C., et al. Diabetes and cancer: a consensus report // Diabetes Care. 2010. Vol. 33, No. 7. P. 1674–1685. DOI: 10.2337/dc10-0666

67. Simone S., Gorin Y., Velagapudi C., et al. Mechanism of oxidative DNA damage in diabetes: tuberin inactivation and downregulation of DNA repair enzyme 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine-DNA glycosylase // Diabetes. 2008. Vol. 57, No. 10. P. 2626–2636. DOI: 10.2337/db07-1579

68. Lee S.C., Chan J.C. Evidence for DNA damage as a biological link between diabetes and cancer // Chin Med J (Engl). 2015. Vol. 128, No. 11. P. 1543–1548. DOI: 10.4103/0366-6999.157693

69. Еремина Н.В., Жанатаев А.К., Дурнев А.Д. Индуцируемая клеточная гибель как возможный путь антимутагенного воздействия // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021. Т. 171. № 1. С. 4–22. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-1-4-22

70. van Staa T.P., Patel D., Gallagher A.M., de Bruin M.L. Glucose-lowering agents and the patterns of risk for cancer: a study with the General Practice Research Database and secondary care data // Diabetologia. 2012. Vol. 55, No. 3. P. 654–665. DOI: 10.1007/s00125-011-2390-3

71. Attia S.M., Helal G.K., Alhaider A.A. Assessment of genomic instability in normal and diabetic rats treated with metformin // Chem Biol Interact. 2009. Vol. 180, No. 2. P. 296–304. DOI: 10.1016/j.cbi.2009.03.001

72. Rabbani S.I., Devi K., Khanam S. Role of Pioglitazone with Metformin or Glimepiride on Oxidative Stress-induced Nuclear Damage and Reproductive Toxicity in Diabetic Rats // Malays J Med Sci. 2010. Vol. 17, No. 1. P. 3–11.

73. Aleisa A.M., Al-Rejaie S.S., Bakheet S..A, et al. Effect of metformin on clastogenic and biochemical changes induced by

adriamycin in Swiss albino mice // Mutat Res. 2007. Vol. 634, No. 1–2. P. 93–100. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2007.06.005

74. Najafi M., Cheki M., Rezapoor S., et al. Metformin: Prevention of genomic instability and cancer: A review // Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2018. Vol. 827. P. 1–8. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2018.01.007

75. Дурнев А.Д. Антимутагенез и антимутагены // Физиология человека. 2018. Т. 44. № 3. С. 116–137. DOI: 10.7868/S013116461803013X

76. Сиднева Е.С., Катосова Л.Д., Платонова В.И., и др. Оценка спонтанного и химически индуцированного мутагенеза в клетках человека в зависимости от витаминной обеспеченности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005. Т. 139. № 5. С. 199–203.

77. Дурнев А.Д., Жанатаев А.К., Шредер О.В., Середенин С.Б. Антимутагенные и антитератогенные свойства Афобазола // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009. Т. 72, № 1. С. 46–51.

78. Zabrodina V.V., Shreder O.V., Shreder E.D., Durnev A.D. Effect of Afobazole and Betaine on Cognitive Disorders in the Offspring of Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes and Their Relationship with DNA Damage // Bull Exp Biol Med. 2016. Vol. 161, No. 3. P. 359–366. DOI: 10.1007/s10517-016-3414-2

79. Zabrodina V.V., Shreder E.D., Shreder O.V., et al. Effect of Afobazole and Betaine on DNA Damage in Placental and Embryonic Tissues of Rats with Experimental Streptozocin Diabetes // Bull Exp Biol Med. 2015. Vol. 159, No. 6. P. 757–760. DOI: 10.1007/s10517-015-3068-5

80. Ostrovskaya R.U., Yagubova S.S., Zhanataev A.K., et al. Neuroprotective Dipeptide Noopept Prevents DNA Damage in Mice with Modeled Prediabetes // Bull Exp Biol Med. 2019. Vol. 168, No. 2. P. 233–237. DOI: 10.1007/s10517-019-04681-z.

81. Supriya Simon A., Dinesh Roy D., Jayapal V., Vijayakumar T. Somatic DNA damages in cardiovascular autonomic neuropathy // Indian J Clin Biochem. 2011. Vol. 26, No. 1. P. 50–56. DOI: 10.1007/s12291-010-0087-x

82. Martínez-Pérez L.M., Cerda-Flores R.M., Gallegos-Cabriales E.C., et al. Frequency of micronuclei in Mexicans with type 2 diabetes mellitus // Prague Med Rep. 2007. Vol. 108, No. 3. P. 248–255

83. Gelaleti R.B., Damasceno D.C., Salvadori D.M., et al. IRS-1 gene polymorphism and DNA damage in pregnant women with diabetes or mild gestational hyperglycemia // Diabetol Metab Syndr. 2015. Vol. 7. P. 30. DOI: 10.1186/s13098-015-0026-3

84. Wyatt N., Kelly C., Fontana V., et al. The responses of lymphocytes from Asian and Caucasian diabetic patients and non-diabetics to hydrogen peroxide and sodium nitrite in the Comet assay // Mutat Res. 2006. Vol. 609, No. 2. P. 154–164. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2006.06.029

85. Varvarovská J., Racek J., Stetina R., et al. Aspects of oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus // Biomed Pharmacother. 2004. Vol. 58, No. 10. P. 539–545. DOI: 10.1016/j.biopha.2004.09.011

86. Collins A.R., Raslová K., Somorovská M., et al. DNA damage in diabetes: correlation with a clinical marker // Free Radic Biol Med. 1998. Vol. 25, No. 3. P. 373–377. DOI: 10.1016/s0891-5849(98)00053-7

87. Rao A., Thomas B., Prasad R.B., et al. A comparative evaluation of the DNA damage in the serum of chronic periodontitis patients with and without diabetes mellitus type II // Indian J Dent Res. 2020. Vol. 31, No. 2. P. 169–174. DOI: 10.4103/ijdr.IJDR_503_17

88. Raghav A., Ahmad J., Alam K. Preferential recognition of advanced glycation end products by serum antibodies and low-grade systemic inflammation in diabetes mellitus and its complications // Int J Biol Macromol. 2018. Vol. 118, Pt B. P. 1884–1891. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.07.033

89. Bukhari S..A, Javed S., Ali M., et al. Serum haematological and biochemical indices of oxidative stress and their relationship with DNA damage and homocysteine in Pakistani type II diabetic patients // Pak J Pharm Sci. 2015. Vol. 28, No. 3. P. 881–889.

90. Merecz A., Markiewicz L., Sliwinska A., et al. Analysis of oxidative DNA damage and its repair in Polish patients with diabetes mellitus type 2: Role in pathogenesis of diabetic neuropathy // Adv Med Sci. 2015. Vol. 60, No. 2. P. 220–230. DOI: 10.1016/j.advms.2015.04.001

91. Xavier D.J., Takahashi P., Evangelista A.F., et al. Assessment of DNA damage and mRNA/miRNA transcriptional expression profiles in hyperglycemic versus non-hyperglycemic patients with type 2 diabetes mellitus // Mutat Res. 2015. Vol. 776. P. 98–110. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2015.01.016

92. Salem S.I., El-Toukhy S.E., El-Saeed G.S.M., El-Wassef M. Correlation of DNA damage in type 2 diabetes to glycemic control // The Egyptian Journal of Hospital Medicine. 2012. Vol. 48, P. 472–482. DOI: 10.21608/EJHM.2012.16249

93. Kasznicki J., Kosmalski M., Sliwinska A., et al. Evaluation of oxidative stress markers in pathogenesis of diabetic neuropathy // Mol Biol Rep. 2012. Vol. 39, No. 9. P. 8669–8678. DOI: 10.1007/s11033-012-1722-9

94. Manfredini V., Biancini G.B., Vanzin C.S., et al. Simvastatin treatment prevents oxidative damage to DNA in whole blood leukocytes of dyslipidemic type 2 diabetic patients // Cell Biochem Funct. 2010. Vol. 28, No. 5. P. 360–366. DOI: 10.1002/cbf.1654

95. Васильев Д.А., Порошина Т.Е., Коваленко И.Г., и др. Двойственная (джокерная) функция глюкозы: изучение связи с возрастом и нарушениями углеводного обмена // Успехи геронтологии. 2008. Т. 21, № 2. С. 204–211.

96. Bagatini P.B., Palazzo R.P., Rodrigues M.T., et al. Induction and removal of DNA damage in blood leukocytes of patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis // Mutat Res. 2008. Vol. 657, No. 2. P. 111–115. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2008.08.004

97. Sliwinska A., Blasiak J., Kasznicki J., Drzewoski J. In vitro effect of gliclazide on DNA damage and repair in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) // Chem Biol Interact. 2008. Vol. 173, No. 3. P. 159–165. DOI: 10.1016/j.cbi.2008.03.017

98. Song F., Jia W., Yao Y., et al. Oxidative stress, antioxidant status and DNA damage in patients with impaired glucose regulation and newly diagnosed Type 2 diabetes // Clin Sci (Lond). 2007. Vol. 112, No. 12. P. 599–606. DOI: 10.1042/CS20060323

99. Blasiak J., Arabski M., Krupa R., et al. DNA damage and repair in type 2 diabetes mellitus // Mutat Res. 2004. Vol. 554, No. 1–2. P. 297–304. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2004.05.011

100. Pitozzi V., Giovannelli L., Bardini G., et al. Oxidative DNA damage in peripheral blood cells in type 2 diabetes mellitus: higher vulnerability of polymorphonuclear leukocytes // Mutat Res. 2003. Vol. 529, No. 1–2. P. 129–133. DOI: 10.1016/s0027-5107(03)00114-3

REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas 9th edition. Available at: https://diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html. Accessed: 19.05.2021.

2. van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, et al. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17 Suppl 1: S3–S8. DOI: 10.1097/01.hjr.0000368191.86614.5a

3. Dedov II, Shestakova MV, Maiorov A.Yu. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AAYu. 9th edition. *Diabet Mellitus*. 2019;22(1S1):1–144 (In Russ.) DOI: 10.14341/DM221S1

4. Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Therapeutic Archive*. 2019;91(10):4–13. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364

5. 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;60(10):1187–1193. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.01042.x

6. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813–820. DOI: 10.1038/414813a

7. Balabolkin MI. Rol' glikirovaniya belkov, okislitel'nogo stressa v patogeneze sosudistykh oslozhnenii pri sakharnom diabete. *Diabet Mellitus*. 2002;4:8–16. (In Russ.)

8. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative stress: pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications development, therapeutic approaches to correction. *BEBiM*. 2021;171(2):136–149. (In Russ.) DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-2-136-149

9. Bigagli E, Lodovici M. Circulating Oxidative Stress Biomarkers in Clinical Studies on Type 2 Diabetes and Its Complications. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:5953685. DOI: 10.1155/2019/5953685

10. Durnev AD, Seredenin SB. *Mutageny: skrining i farmakologicheskaya profilaktika vozdeistvii*. Moscow: Meditsina; 1998, 328 p. (In Russ.)

11. Durnev AD, Zhanataev AK, Shreder OV, Seredenina VS. Genotoxic events and diseases. *Molekulyarnaya Meditsina*. 2013;3:3–19 (In Russ.)

12. Witczak M, Ferenc T, Gulczyńska E, et al Elevated frequencies of micronuclei in pregnant women with type 1 diabetes mellitus and in their newborns. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2014;763:12–17. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2014.02.002

13. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019. Available at: https://diabetesatlas.org/en/

14. Toljic M, Egic A, Munjas J, et al. Increased oxidative stress and cytokinesis-block micronucleus cytome assay parameters in pregnant women with gestational diabetes mellitus and gestational arterial hypertension. *Reprod Toxicol*. 2017;71:55–62. DOI: 10.1016/j.reprotox.2017.04.002

15. Witczak M, Wilczyński J, Gulczyńska E, et al. What is the impact of gestational diabetes mellitus on frequency of structural chromosome aberrations in pregnant women and their offspring? *Mutat Res*. 2017;818:27–30. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2017.04.003

16. Gelaleti RB, Damasceno DC, Lima PH, et al. Oxidative DNA damage in diabetic and mild gestational hyperglycemic pregnant women. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7:1. DOI: 10.1186/1758-5996-7-1

17. Basu J, Datta C, Chowdhury S, et al. Gestational Diabetes Mellitus in a Tertiary Care Hospital of Kolkata, India: Prevalence, Pathogenesis and Potential Disease Biomarkers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020;128(4):216–223. DOI: 10.1055/a-0794-6057

18. Gelaleti RB, Damasceno DC, Santos DP, et al. Increased DNA Damage is Related to Maternal Blood Glucose Levels in the Offspring of Women With Diabetes and Mild Gestational Hyperglycemia. *Reprod Sci*. 2016;23(3):318–323. DOI: 10.1177/1933719115602766.

19. Durga KD, Adhisivam B, Vidya G, et al. Oxidative stress and DNA damage in newborns born to mothers with hyperglycemia — a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(18):2396–2401. DOI: 10.1080/14767058.2017.1344630

20. Zabrodina VV, Shreder ED, Shreder OV, et al. Impaired prenatal development and glycemic status in the offspring of rats with experimental streptozotocin-induced diabetes and their correction with afobazole. BEBM. 2014;158(7):20–24. (In Russ.)

21. Mihaljevic O, Zivancevic-Simonovic S, Milosevic-Djordjevic O, et al. Apoptosis and genome instability in children with autoimmune diseases. *Mutagenesis*. 2018;33(5–6):351–357. DOI: 10.1093/mutage/gey037

22. Witczak M, Ferenc T, Gulczyńska E, et al. Elevated frequencies of micronuclei in pregnant women with type 1 diabetes mellitus and in their newborns. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2014;763:12–17. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2014.02.002

23. Cinkilic N, Kiyici S, Celikler S, et al. Evaluation of chromosome aberrations, sister chromatid exchange and micronuclei in patients with type-1 diabetes mellitus. *Mutat Res*. 2009;676(1–2):1–4. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2009.02.014

24. Saraswathy R, Anand S, Kunnumpurath SK, et al. Chromosomal Aberrations and Exon 1 Mutation in the AKR1B1 Gene in Patients with Diabetic Neuropathy. *Ochsner J*. 2014;14(3):339–342.

25. Salimi M, Broumand B, Mozdarani H. Association of elevated frequency of micronuclei in peripheral blood lymphocytes of type 2 diabetes patients with nephropathy complications. *Mutagenesis*. 2016;31(6):627–633. DOI: 10.1093/mutage/gew029

26. Prasad M, Bronson SC, Warrier T, et al. Evaluation of DNA damage in Type 2 diabetes mellitus patients with and without peripheral neuropathy: A study in South Indian population. *J Nat Sci Biol Med*. 2015;6(1):80–84. DOI: 10.4103/0976-9668.149096

27. Binici DN, Karaman A, Coşkun M, et al. Genomic damage in patients with type-2 diabetes mellitus. *Genet Couns*. 2013;24(2):149–156.

28. 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):31–35. DOI: 10.5581/1516-8484.20120011

29. Shettigar SK, Shailaja C, Kulkarni RK. Elevated micronuclei frequency in type 2 diabetes with high glycosylated hemoglobin. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;95(2):246–250. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.10.025

30. Quintero Ojeda JE, Aguilar-Medina M, Olimón-Andalón V, et al. Increased Micronuclei Frequency in Oral and Lingual Epithelium of Treated Diabetes Mellitus Patients. *Biomed Res Int*. 2018;2018:4898153. DOI: 10.1155/2018/4898153

31. Il'inskikh NN, Kostromeeva MS, Il'inskikh EN. Monitoring tsitogeneticheskikh posledstvii u bol'nykh kleshchevym entsefalitom, imeyushchikh sakharnyi diabet 2 tipa, v zavisimosti ot polimorfizma genov glutation-S-transferaz. *Diabet Mellitus*. 2019;22(3):225–232. (In Russ.) DOI: 10.14341/DM9715

32. Grindel A, Brath H, Nersesyan A, et al. Association of Genomic Instability with HbA1c levels and Medication in Diabetic Patients. *Sci Rep*. 2017;7:41985. DOI: 10.1038/srep41985

33. Vormittag W. Structural chromosomal aberration rates and sister-chromatid exchange frequencies in females with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Mutat Res*. 1985;143(3):117–119. DOI: 10.1016/s0165-7992(85)80020-8

34. Shaw JF, Kansal PC, Gatti RA. Letter: Diabetes mellitus, chromosomal aberration, and malignancy. *Lancet*. 1976;2(7980):315. DOI: 10.1016/s0140-6736(76)90769-8

35. 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;638(1–2):98–102. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2007.09.002

36. Dinçer Y, Akçay T, Alademir Z, Ilkova H. Assessment of DNA base oxidation and glutathione level in patients with type 2 diabetes. *Mutat Res*. 2002;505(1–2):75–81. Corrected and republished from: *Mutat Res*. 2003;525(1–2):129–30. DOI: 10.1016/s0027-5107(02)00143-4

37. Tatsch E, Bochi GV, Piva SJ, et al. Association between DNA strand breakage and oxidative, inflammatory and endothelial biomarkers in type 2 diabetes. *Mutat Res*. 2012;732(1–2):16–20. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2012.01.004

38. Arif M, Islam MR, Waise TM, et al. DNA damage and plasma antioxidant indices in Bangladeshi type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2010;36(1):51–57. DOI: 10.1016/j.diabet.2009.05.007

39. Dinçer Y, Akçay T, Ilkova H, et al. DNA damage and antioxidant defense in peripheral leukocytes of patients with Type I diabetes mellitus. *Mutat Res*. 2003;527(1–2):49–55. DOI: 10.1016/s0027-5107(03)00073-3.

40. Franke SI, Müller LL, Santos MC, et al. Vitamin C intake reduces the cytotoxicity associated with hyperglycemia in prediabetes and type 2 diabetes. *Biomed Res Int*. 2013;2013:896536. DOI: 10.1155/2013/896536

41. Corbi SC, Bastos AS, Orrico SR, et al. Elevated micronucleus frequency in patients with type 2 diabetes, dyslipidemia and periodontitis. *Mutagenesis*. 2014;29(6):433–439. DOI: 10.1093/mutage/geu043

42. Astley S, Langrish-Smith A, Southon S, Sampson M. Vitamin E supplementation and oxidative damage to DNA and plasma LDL in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(10):1626–1631. DOI: 10.2337/diacare.22.10.1626

43. Hannon-Fletcher MP, O'Kane MJ, Moles KW, et al. Levels of peripheral blood cell DNA damage in insulin dependent diabetes mellitus human subjects. *Mutat Res*. 2000;460(1):53–60. DOI: 10.1016/s0921-8777(00)00013-6

44. Watson WA, Petrie JC, Galloway DB, et al. In vivo cytogenetic activity of sulphonylurea drugs in man. *Mutat Res*. 1976;38(1):71–80. DOI: 10.1016/0165-1161(76)90080-7

45. Shaik NA, Shaik JP, Ali S, et al. Increased frequency of micronuclei in diabetes mellitus patients using pioglitazone and glimepiride in combination. *Food Chem Toxicol*. 2010;48(12):3432–3435. DOI: 10.1016/j.fct.2010.09.016

46. Harishankar MK, Logeshwaran S, Sujeevan S, et al. Genotoxicity evaluation of metformin and glimepiride by micronucleus assay in exfoliated urothelial cells of type 2 diabetes mellitus patients. *Food Chem Toxicol*. 2015;83:146–150. DOI: 10.1016/j.fct.2015.06.013

47. Oz Gul O, Cinkilic N, Gul CB, et al. Comparative genotoxic and cytotoxic effects of the oral antidiabetic drugs sitagliptin, rosiglitazone, and pioglitazone in patients with type-2 diabetes: a cross-sectional, observational pilot study. *Mutat Res*. 2013;757(1):31–35. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2013.04.024

48. Müllner E, Brath H, Pleifer S, et al. Vegetables and PUFA-rich plant oil reduce DNA strand breaks in individuals with type 2 diabetes. *Mol Nutr Food Res*. 2013;57(2):328–338. DOI: 10.1002/mnfr.201200343

49. Müllner E, Brath H, Nersesyan A, et al. Nuclear anomalies in exfoliated buccal cells in healthy and diabetic individuals and the impact of a dietary intervention. *Mutagenesis*. 2014;29(1):1–6. DOI: 10.1093/mutage/get056

50. Choi SW, Yeung VT, Collins AR, Benzie IF. Redox-linked effects of green tea on DNA damage and repair, and influence of microsatellite polymorphism in HMOX-1: results of a human intervention trial. *Mutagenesis*. 2015;30(1):129–137. DOI: 10.1093/mutage/geu022

51. Sardaş S, Yilmaz M, Oztok U, et al. Assessment of DNA strand breakage by comet assay in diabetic patients and the role of antioxidant supplementation. *Mutat Res*. 2001;490(2):123–129. DOI: 10.1016/s1383-5718(00)00157-1

52. Zúñiga-González GM, Batista-González CM, Gómez-Meda BC, et al. Micronuclei in diabetes: folate supplementation diminishes micronuclei in diabetic patients but not in an animal model. *Mutat Res*. 2007;634(1–2):126–134. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2007.06.006

53. Lazalde-Ramos BP, Zamora-Perez AL, Sosa-Macías M, et al. DNA and oxidative damages decrease after ingestion of folic acid in patients with type 2 diabetes. *Arch Med Res*. 2012;43(6):476–481. DOI: 10.1016/j.arcmed.2012.08.013

54. Gómez-Meda BC, Zamora-Perez AL, Muñoz-Magallanes T, et al. Nuclear abnormalities in buccal mucosa cells of patients with type I and II diabetes treated with folic acid. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2016;797:1–8. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2015.12.003

55. Manfredini V, Biancini GB, Vanzin CS, et al. Simvastatin treatment prevents oxidative damage to DNA in whole blood leukocytes of dyslipidemic type 2 diabetic patients. *Cell Biochem Funct*. 2010;28(5):360–366. DOI: 10.1002/cbf.1654

56. Xavier DJ, Takahashi P, Manoel-Caetano FS, et al. One-week intervention period led to improvements in glycemic control and reduction in DNA damage levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(3):356–363. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.06.004

57. da Silva BS, Rovaris DL, Bonotto RM, et al. The influence on DNA damage of glycaemic parameters, oral antidiabetic drugs and polymorphisms of genes involved in the DNA repair system. *Mutagenesis*. 2013;28(5):525–530. DOI: 10.1093/mutage/get029

58. Pittaluga M, Sgadari A, Dimauro I, et al. Physical exercise and redox balance in type 2 diabetics: effects of moderate training on biomarkers of oxidative stress and DNA damage evaluated through comet assay. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:981242. DOI: 10.1155/2015/981242

59. Bankoglu EE, Arnold C, Hering I, et al. Decreased Chromosomal Damage in Lymphocytes of Obese Patients After Bariatric Surgery. *Sci Rep*. 2018;8(1):11195. DOI: 10.1038/s41598-018-29581-6

60. Ibarra-Costilla E, Cerda-Flores RM, Dávila-Rodríguez MI, et al. DNA damage evaluated by comet assay in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2010;47 Suppl 1:111–116. DOI: 10.1007/s00592-009-0149-9

61. Anderson D, Yu TW, Wright J, Ioannides C. An examination of DNA strand breakage in the comet assay and antioxidant capacity in diabetic patients. *Mutation Research*. 199;398(1–2):151–161. DOI: 10.1016/s0027-5107(97)00271-6

62. OECD Test No. 489: In Vivo Mammalian Alkaline Comet Assay. Available at: https://www.oecd.org/env/test-no-489-in-vivo-mammalian-alkaline-comet-assay-9789264264885-en.htm

63. Sirota NP, Zhanataev AK, Kuznetsova EA, et al. Some causes of inter-labolatory variation in the results of comet assay. *Mutation Research*. 2014;770:16–22. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2014.05.003

64. Gajski G, Gerić M, Živković Semren T, et al. Application of the comet assay for the evaluation of DNA damage from frozen human whole blood samples: Implications for human biomonitoring. *Toxicol Lett*. 2020;319:58–65. DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.11.010

65. Habib SL, Rojna M. Diabetes and risk of cancer. *ISRN Oncol*. 2013;2013:583786. DOI: 10.1155/2013/583786

66. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1674–1685. DOI: 10.2337/dc10-0666

67. Simone S, Gorin Y, Velagapudi C, et al. Mechanism of oxidative DNA damage in diabetes: tuberin inactivation and downregulation of DNA repair enzyme 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine-DNA glycosylase. *Diabetes*. 2008;57(10):2626–2636. DOI: 10.2337/db07-1579

68. Lee SC, Chan JC. Evidence for DNA damage as a biological link between diabetes and cancer. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(11): 1543–1548. DOI: 10.4103/0366-6999.157693

69. Eremina NV, Zhanataev AK, Durnev AD. Indutsiruemaya kletochnaya gibel' kak vozmozhnyi put' antimutagennogo vozdeistviya. *BEBM*. 2021. T. 171. № 1. P. 4–22. (In Russ.) DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-1-4-22

70. van Staa TP, Patel D, Gallagher AM, de Bruin ML. Glucose-lowering agents and the patterns of risk for cancer: a study with the General Practice Research Database and secondary care data. *Diabetologia*. 2012;55(3):654–665. DOI: 10.1007/s00125-011-2390-3

71. Attia SM, Helal GK, Alhaider AA. Assessment of genomic instability in normal and diabetic rats treated with metformin. *Chem Biol Interact*. 2009;180(2):296–304. DOI: 10.1016/j.cbi.2009.03.001

72. Rabbani SI, Devi K, Khanam S. Role of Pioglitazone with Metformin or Glimepiride on Oxidative Stress-induced Nuclear Damage and Reproductive Toxicity in Diabetic Rats. *Malays J Med Sci*. 2010;17(1):3–11.

73. Aleisa AM, Al-Rejaie SS, Bakheet SA, et al. Effect of metformin on clastogenic and biochemical changes induced by adriamycin in Swiss albino mice. *Mutat Res*. 2007;634(1–2):93–100. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2007.06.005

74. Najafi M, Cheki M, Rezapoor S, et al. Metformin: Prevention of genomic instability and cancer: A review. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2018;827:1–8. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2018.01.007

75. Durnev AD. Antimutagenesis and antimutagens. *Human Physiology*. 2018;44(3):116–137. (In Russ.) DOI: 10.7868/S013116461803013X

76. Sidneva ES, Katosova LD, Platonova VI, et al. Otsenka spontannogo i khimicheski indutsirovannogo mutageneza v kletkakh cheloveka v zavisimosti ot vitaminnoi obespechennosti. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2005;139(5):199–203. (In Russ.)

77. Durnev AD, Zhanataev AK, Shreder OV, Seredenin SB. Antimutagenic and antiteratogenic properties of afobazole. *Eksp Klin Farmakol*. 2009;72(1):46–51. (In Russ.)

78. Zabrodina VV, Shreder OV, Shreder ED, Durnev AD. Effect of Afobazole and Betaine on Cognitive Disorders in the Offspring of Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes and Their Relationship with DNA Damage. *Bull Exp Biol Med*. 2016;161(3):359–366. DOI: 10.1007/s10517-016-3414-2

79. Zabrodina VV, Shreder ED, Shreder OV, et al. Effect of Afobazole and Betaine on DNA Damage in Placental and Embryonic Tissues of Rats with Experimental Streptozocin Diabetes. *Bull Exp Biol Med*. 2015;159(6):757–760. DOI: 10.1007/s10517-015-3068-5

80. Ostrovskaya RU, Yagubova SS, Zhanataev AK, et al. Neuroprotective Dipeptide Noopept Prevents DNA Damage in Mice with Modeled Prediabetes. *Bull Exp Biol Med*. 2019;168(2):233–237. DOI: 10.1007/s10517-019-04681-z.

81. Supriya Simon A, Dinesh Roy D, Jayapal V, Vijayakumar T. Somatic DNA damages in cardiovascular autonomic neuropathy. *Indian J Clin Biochem*. 2011;26(1):50–56. DOI: 10.1007/s12291-010-0087-x

82. Martínez-Pérez LM, Cerda-Flores RM, Gallegos-Cabriales EC, et al. Frequency of micronuclei in Mexicans with type 2 diabetes mellitus. *Prague Med Rep*. 2007;108(3):248–255

83. Gelaleti RB, Damasceno DC, Salvadori DM, et al. IRS-1 gene polymorphism and DNA damage in pregnant women with diabetes or mild gestational hyperglycemia. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7:30. DOI: 10.1186/s13098-015-0026-3

84. Wyatt N, Kelly C, Fontana V, et al. The responses of lymphocytes from Asian and Caucasian diabetic patients and non-diabetics to hydrogen peroxide and sodium nitrite in the Comet assay. *Mutat Res*. 2006;609(2):154–164. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2006.06.029

85. Varvarovská J, Racek J, Stetina R, et al. Aspects of oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*. 2004;58(10):539–545. DOI: 10.1016/j.biopha.2004.09.011

86. Collins AR, Raslová K, Somorovská M, et al. DNA damage in diabetes: correlation with a clinical marker. *Free Radic Biol Med*. 1998;25(3):373–377. DOI: 10.1016/s0891-5849(98)00053-7

87. Rao A, Thomas B, Prasad RB, et al. A comparative evaluation of the DNA damage in the serum of chronic periodontitis patients with and without diabetes mellitus type II. *Indian J Dent Res*. 2020;31(2):169–174. DOI: 10.4103/ijdr.IJDR_503_17

88. Raghav A, Ahmad J, Alam K. Preferential recognition of advanced glycation end products by serum antibodies and low-grade systemic inflammation in diabetes mellitus and its complications. *Int J Biol Macromol*. 2018;118(Pt B):1884–1891. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.07.033

89. Bukhari SA, Javed S, Ali M, et al. Serum haematological and biochemical indices of oxidative stress and their relationship with DNA damage and homocysteine in Pakistani type II diabetic patients. *Pak J Pharm Sci*. 2015;28(3):881–889.

90. Merecz A, Markiewicz L, Sliwinska A, et al. Analysis of oxidative DNA damage and its repair in Polish patients with diabetes mellitus type 2: Role in pathogenesis of diabetic neuropathy. *Adv Med Sci*. 2015;60(2):220–230. DOI: 10.1016/j.advms.2015.04.001

91. Xavier DJ, Takahashi P, Evangelista AF, et al. Assessment of DNA damage and mRNA/miRNA transcriptional expression profiles in hyperglycemic versus non-hyperglycemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Mutat Res*. 2015;776:98–110. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2015.01.016

92. Salem SI, El-Toukhy SE, El-Saeed GSM, El-Wassef M. Correlation of DNA damage in type 2 diabetes to glycemic control. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2012;48:472–482. DOI: 10.21608/EJHM.2012.16249

93. Kasznicki J, Kosmalski M, Sliwinska A, et al. Evaluation of oxidative stress markers in pathogenesis of diabetic neuropathy. *Mol Biol Rep*. 2012;39(9):8669–8678. DOI: 10.1007/s11033-012-1722-9

94. Manfredini V, Biancini GB, Vanzin CS, et al. Simvastatin treatment prevents oxidative damage to DNA in whole blood leukocytes of dyslipidemic type 2 diabetic patients. *Cell Biochem Funct.* 2010;28(5):360–366. DOI: 10.1002/cbf.1654

95. Vasil'ev DA, Poroshina TE, Kovalenko IG, et al. The dual (joker) function of glucose and its association with aging and glucose intoleranc. *Advances in Gerontology*. 2008;21(2):204–211 (In Russ.)

96. Bagatini PB, Palazzo RP, Rodrigues MT, et al. Induction and removal of DNA damage in blood leukocytes of patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *Mutat Res*. 2008;657(2):111–115. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2008.08.004

97. Sliwinska A, Blasiak J, Kasznicki J, Drzewoski J. In vitro effect of gliclazide on DNA damage and repair in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Chem Biol Interact*. 2008;173(3):159–165. DOI: 10.1016/j.cbi.2008.03.017

98. Song F, Jia W, Yao Y, et al. Oxidative stress, antioxidant status and DNA damage in patients with impaired glucose regulation and newly diagnosed Type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2007;112(12): 599–606. DOI: 10.1042/CS20060323

99. Blasiak J, Arabski M, Krupa R, et al. DNA damage and repair in type 2 diabetes mellitus. *Mutat Res*. 2004;554(1–2):297–304. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2004.05.011

100. Pitozzi V, Giovannelli L, Bardini G, et al. Oxidative DNA damage in peripheral blood cells in type 2 diabetes mellitus: higher vulnerability of polymorphonuclear leukocytes. *Mutat Res*. 2003;529(1–2): 129–133. DOI: 10.1016/s0027-5107(03)00114-3

ОБ АВТОРАХ

***Наталья Вахитовна Еремина,** канд. биол. наук, старший научный сотрудник; адрес: Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7226-5505; eLibrary SPIN: 5224-1968; e-mail: neremina@panacelalabs.com

Алий Курманович Жанатаев, канд. биол. наук, вед. научн. сотр.; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7673-8672; eLibrary SPIN: 7070-0510; Scopus Author ID: 6506103462; e-mail: zhanataev@academpharm.ru

Артем Андреевич Лисицын, лаборант-исследователь лаборатории фармакологии мутагенеза; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9597-6051; eLibrary SPIN: 7857-1860; Scopus Author ID: 57216389600; e-mail: nordikal@yandex.ru

Андрей Дмитриевич Дурнев, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0218-8580; eLibrary SPIN: 8426-0380; Scopus Author ID: 7006060753; e-mail: addurnev@mail.ru

AUTHORS INFO

***Natalia V. Eremina,** Cand. Sci. (Biol.), senior research associate; address: 8 Baltiyskaya str., 125315, Moscow, Russia; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7226-5505; eLibrary SPIN: 5224-1968; e-mail: neremina@panacelalabs.com

Aliy K. Zhanataev, Cand. Sci. (Biol.), main researcher; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7673-8672; eLibrary SPIN: 7070-0510; Scopus Author ID: 6506103462; e-mail: zhanataev@academpharm.ru

Artem A. Lisitsyn, researcher; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9597-6051; eLibrary SPIN: 7857-1860; Scopus Author ID: 57216389600; e-mail: nordikal@yandex.ru

Andrey D. Durnev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0218-8580; eLibrary SPIN: 8426-0380; Scopus Author ID: 7006060753; e-mail: addurnev@mail.ru