

Для цитирования: Жумакаев А.М., Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Тулеутаев М.Е., Сейдалин Н.К., Давранов А.Ж., Жумакаева А.М., Муратов Т.М., Касымов Б.Г. Современное представление о молекулярно-генетических маркерах рака предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(5): 162–169. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-162-169

For citation: Zhumakayev A.M., Benberin V.V., Shanazarov N.A., Tuleutaev M.E., Seydalin N.K., Davranov A.Zh., Zhumakayeva A.M., Muratov T.M., Kasymov B.G. Modern concepts of the molecular genetic markers of prostate cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(5): 162–169. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-162-169

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРАХ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**А.М. Жумакаев¹, В.В. Бенберин², Н.А. Шаназаров², М.Е. Тулеутаев¹,
Н.К. Сейдалин², А.Ж. Давранов¹, А.М. Жумакаева¹, Т.М. Муратов²,
Б.Г. Касымов²**

ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр», г. Нур-Султан, Казахстан¹

Казахстан, г. Нур-Султан, 010009, ул. Манаса, 17. E-mail: onkoastana@mail.ru¹

РГП «Больница медицинского центра Управления делами президента» на ПХВ,

г. Нур-Султан, Казахстан²

Казахстан, г. Нур-Султан, 010000, просп. Мангилик Ел, 80.

E-mail: kense@bmc.mcupd.kz, Akylbek_89@mail.ru²

Аннотация

Цель исследования – представить современные данные молекулярно-генетических исследований, посвященных выявлению рисков развития рака предстательной железы у представителей различных этнических групп. **Материал и методы.** Выполнен поиск литературных источников, доступных в базах данных PubMed, Medline, Google Scholar. Нами было проанализировано 52 источника, посвященных рискам развития рака предстательной железы. Приведены эпидемиологические данные по распространенности изучаемой патологии в мире, а также детально продемонстрированы факторы риска в зависимости от возрастных особенностей, гормонального статуса и наследственной предрасположенности. **Результаты.** Освещены патогенетические особенности рака предстательной железы в зависимости от этнической принадлежности. В работе представлены данные как европейской, так и азиатской этнических групп. В ряде исследований описаны существенные генетические различия в однонуклеотидных полиморфизмах, ассоциированных с развитием рака предстательной железы. **Заключение.** Исследования в области определения рисков развития рака предстательной железы с каждым годом становятся все перспективнее благодаря появлению новых молекулярно-генетических маркеров, а также изучению различных этнических особенностей. Тем не менее остаются открытыми многие вопросы современной диагностики рака предстательной железы, поэтому исследования в данной области являются актуальными.

Ключевые слова: однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), рак предстательной железы, факторы риска, этнические особенности, наследственная предрасположенность, генетические маркеры.

MODERN CONCEPTS OF THE MOLECULAR GENETIC MARKERS OF PROSTATE CANCER

A.M. Zhumakayev¹, V.V. Benberin², N.A. Shanazarov², M.E. Tuleutaev¹,
N.K. Seydalina², A.Zh. Davranov¹, A.M. Zhumakayeva¹, T.M. Muratov²,
B.G. Kasymov²

Multidisciplinary Medical Center, Nur-Sultan, Kazakhstan¹

17, Manasa Street, 010009, Nur-Sultan, Kazakhstan. E-mail: onkoastana@mail.ru¹

Hospital of the Medical Center for Management of the President's Affairs, Nur-Sultan, Kazakhstan²

80, ave. Mangilik El, 010000, Nur-Sultan, Kazakhstan. E-mail: kense@bmc.mcupd.kz, akylbek_89@mail.ru²

Abstract

Purpose of the study: to present up-to-date data on molecular genetic studies aimed to identify the risks of developing prostate cancer in representatives of various ethnic groups. **Material and Methods.** Literary sources were searched in databases such as PubMed, Medline, Google Scholar. We had analyzed 60 sources on the risks of developing prostate cancer. The epidemiological data on the prostate cancer incidence and risk factors depending on age characteristics, hormonal status and hereditary predisposition were shown. **Results.** The pathogenetic features of prostate cancer depending on ethnicity were described. The paper presents data from both European and Asian ethnic groups. In a number of studies, significant genetic differences in single nucleotide polymorphisms associated with the development of prostate cancer were identified. **Conclusion.** Research in the field of determining the risks of developing prostate cancer becomes more and more relevant due to the emergence of new molecular genetic markers, as well as the influence of various ethnic characteristics. Nevertheless, many questions of modern diagnosis of prostate cancer are still open, therefore, research in this area remains promising.

Key words: single nucleotide polymorphisms (SNP), prostate cancer, risk factors, ethnic characteristics, hereditary predisposition, genetic markers.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) входит в число наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин [1]. Рост заболеваемости РПЖ достигает 3 % за год, что дает возможность спрогнозировать удвоение числа регистрируемых случаев к 2030 г. [2]. Как показывают эпидемиологические исследования, заболеваемость в различных странах неодинакова. Одно из первых мест по уровню заболеваемости раком предстательной железы занимают США, причем самая высокая заболеваемость регистрируется среди афроамериканцев – 116 на 100 000 человек в год, среди белых мужчин аналогичный показатель составляет 71 на 100 000 человек в год. Наиболее низкая заболеваемость раком предстательной железы отмечается в Китае, Индии и Японии (менее 10 на 100 000 человек в год). Заболеваемость раком предстательной железы в России составляет 20–30 случаев на 100 000 человек, причем отмечается быстрый темп роста данной патологии. Смертность от рака предстательной железы в России занимает 5-е место после рака легкого, желудка, прямой и ободочной кишки [3]. В структуре онкологической заболеваемости мужчин с 2010 г. в Республике Казахстан РПЖ занимает 6-е ранговое место [4]. Факторами, повышающими риск заболевания РПЖ, считаются возрастные особенности, гиподинамия

и диета с высоким содержанием жиров животного происхождения, гормональный дисбаланс, генетическая предрасположенность (наличие рака предстательной железы у родственников), этническая принадлежность, курение [5, 6].

Возрастные и метаболические особенности как факторы риска развития РПЖ

Возрастные изменения, нарушающие правильное функционирование иммунной системы, считаются основной причиной большинства заболеваний, связанных со старением [7, 8]. Хорошо известно, что приобретенный иммунитет снижается с возрастом из-за таких факторов, как уменьшение продукции Т-клеток, уменьшение количества антиген-презентирующих клеток, В-лимфоцитов. Нарушение регуляции иммунного ответа при старении в конечном итоге может привести к потере или усилению иммунной активности [9].

R. Kazma et al. (2015) исследовали ассоциацию 320 однонуклеотидных полиморфизмов в 46 генах, участвующих в воспалительных процессах с риском развития РПЖ, у 494 пациентов с запущенными заболеваниями и 536 здоровых мужчин афроамериканского и кавказского происхождения. Результаты этого исследования показали, что, хотя врожденный иммунитет и воспаление не играют центральной роли в прогрессировании РПЖ, они

могут оказывать влияние на общий риск развития заболевания [10].

Изучалось также влияние диет с высоким содержанием жиров на метаболизм холестерина [11]. Пожизненное потребление богатых калориями продуктов, например красного мяса, увеличивает вероятность ожирения и концентрации триглицеридов и холестерина в сыворотке крови [12]. Высокий уровень холестерина в крови также считается фактором риска для развития злокачественных новообразований [13]. Обнаружено наличие отложений холестерина в опухолевых клетках, что позволило сделать вывод о том, что нарушение метаболизма холестерина и жирных кислот может приводить к неконтролируемому росту опухолей [14, 15]. Также встречаются исследования, которые демонстрируют связь между отложениями холестерина и РПЖ [16]. Процессы окисления жирных кислот способствуют увеличению активных форм кислорода (АФК) в митохондриях, тем самым провоцируют развитие различных патологических явлений, включая РПЖ [17–19]. С возрастом появляются различные симптомы старения у мужчин: снижение физической силы, недостаток энергии, снижение и в конечном итоге потеря либидо, депрессия и перепады настроения. Также в результате снижения уровня тестостерона увеличивается жировая ткань, уменьшаются мышечная масса и минеральная плотность костей [20–22].

Существует значительное количество эпидемиологических исследований, которые показывают, что сыворотка свободного и общего уровня тестостерона и аденолового стероида дегидроэпиандростерона достигает максимальных значений в возрасте 20–30 лет и в последующем имеет тенденцию к снижению [23–25]. Напротив, уровень таких гормонов, как лютеинизирующий, фолликулостимулирующий и дигидротестостерон, с возрастом увеличивается [26]. Тем не менее низкий уровень сывороточного тестостерона имеет прямую связь с наиболее агрессивным типом РПЖ и его прогрессированием. Также важно подчеркнуть, что резкое снижение уровня тестостерона в европейских популяциях у мужчин пожилого возраста вызывает резкие изменения в гормональном балансе, что может быть причиной более высокого риска развития РПЖ [27].

Этнические особенности и генетические факторы риска развития РПЖ

В эпидемиологических исследованиях, изучающих роль генетических факторов в развитии РПЖ, было доказано, что РПЖ является одним из видов рака с наибольшей наследственной предрасположенностью. В связи с этим большое внимание уделяется роли однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в развитии и прогрессировании РПЖ, а также их роли в диагностике и прогнозировании течения заболевания [28]. Большинство выявлен-

ных SNP найдены в ходе метаанализа, в котором авторы проанализировали 10 млн SNP от GWAS (полногеномного ассоциативного анализа) в европейской, африканской, японской и латиноамериканской популяциях. Обнаружено, что 23 SNP ассоциированы с ранним началом заболевания у европейцев (rs636291 на 1p36; частота аллелей риска – 0,16; $p=2,1 \times 10^{-8}$) [29]. Однако первоначально внимание было сосредоточено в основном на европейцах. Исследования неевропейской когорты выявили популяционные различия в частоте определенных локусов риска. Это можно частично объяснить географическими и демографическими факторами. Например, при изучении китайского населения установлено 4 локуса на 8q24, что значительно влияет на риск развития РПЖ. Частоты этих локусов намного выше, чем у европейцев, а частота 21q22.2–22.3 у китайских мужчин намного ниже, чем у европейцев. Связаны эти различия с генетическими факторами окружающей среды или зародышевой линии, неизвестно [30, 31].

Национальный скрининговый комитет Великобритании (UK NSC) 52 и целевая группа по профилактическим услугам США (USPSTF) разработали рекомендации по выявлению РПЖ на основе ПСА скрининга. Около 40–45 % вариаций уровней ПСА учитываются наследственными факторами. GWAS определили SNP, которые связаны исключительно с уровнем ПСА и риском развития РПЖ [32–34].

J. Gudmundsson et al. провели исследование GWAS, при котором обнаружили SNP, коррелирующие с уровнями ПСА у мужчин без РПЖ. Среди них два SNP (в 10q26 и 12q24) были связаны исключительно с уровнями ПСА, в то время как третий (в 5p13) не был связан с уровнем ПСА, но оказывал умеренное влияние на риск развития РПЖ. Исследователи сделали предположение, что, опираясь на эти данные о генетическом варианте ассоциации с уровнем ПСА, можно принимать персонализированное решение о проведении биопсии предстательной железы. В исследовании исландской и британской популяции мужчин этот подход улучшил точность прогнозирования результатов биопсии. Предсказательная способность данного метода улучшалась, если определение уровня ПСА сочеталось с использованием в дополнительном режиме SNP. Следует отметить, что данные GWAS и последующие выявленные SNP риска развития РПЖ могут применяться только к популяциям, аналогичным тем, которые используются в оригинальных исследованиях [35].

Существуют различия в SNP между этническими группами, поэтому необходимы GWAS в других группах населения. Такие работы уже проводятся, например, в корейском исследовании S. Kim et al., которое идентифицировало связанный ПСА, SNP отличаются от тех, которые наблюдаются в исландской и британской популяции GWAS анализа. Британское исследование по оценке использования

SNP, связанных с ПСА, в улучшении прогноза определило порог ПСА у мужчин с его повышенным уровнем между 3 и 10 нг/мл, эти значения соответствуют низкому и высокому риску развития РПЖ. Это говорит о том, что современные знания о SNP, влияющем на риск развития РПЖ, могут быть наиболее полезны при использовании в сочетании с другими биомаркерами [36, 37].

Ретроспективное исследование американской популяции с РПЖ показало, что можно идентифицировать мужчин, которые имеют более высокий риск развития РПЖ. Пациенты были распределены по категориям риска: низкий, средний и высокий. Если для пациентов с более высоким риском (например, оценка по шкале Глисона >7 или стадия T4) лечение часто простое, то для случаев низкого и среднего риска тактика ведения может подразумевать активное наблюдение. Большое количество пациентов стремится отложить интервенционное лечение из-за риска долгосрочных побочных эффектов. Из пациентов, которые находятся на активном наблюдении, около 33 % перейдут к лечению через 5 лет. Возможность прогнозировать результат на основе профиля SNP позволит персонализировать подход к лечению и идентифицировать мужчин, для которых должно быть применено интервенционное лечение [38].

В недавнем проспективном шведском исследовании продемонстрирована прогностическая модель прогрессирования РПЖ (STHLM3), в которую вошли биомаркеры (ПСА общий, свободный ПСА, индекс PSA, hK2, MSMB и MIC1), 232 SNP риска и клинические особенности (возраст, семейный анамнез, предыдущая биопсия простаты), которая сравнивалась только с одним измерением общего ПСА (порог ≥ 3 нг/мл). Исследователи пришли к выводу, что с помощью STHLM3 модели можно уменьшить количество биопсий простаты на треть, количество доброкачественных биопсий – до 44 % и частоту биопсии при РПЖ – на 17 %. Если эти результаты будут воспроизведены и подтверждены в других популяциях, проблема гипердиагностики рака, наблюдаемая в скрининговых исследованиях ПСА, будет частично решена, что может снизить частоту биопсии простаты для здоровых мужчин [39].

Существование наследственной предрасположенности к РПЖ не вызывает сомнений. С одной стороны, ее обуславливают зародышевые мутации высокопенетрантных генов, к которым относятся гены-супрессоры опухолевого роста (HOXB13, V&CA1, BRCA1, BRCA2, CHEK2). При наличии мутаций в этих генах риск развития РПЖ в течение жизни у человека увеличивается от 3 до 20 раз по сравнению с общепопуляционным риском. Однако данные мутации выявляются редко, многие из них встречаются в единичных семьях. С точки зрения профилактики РПЖ рекомендовано проводить скрининг мужчин с положительным семейным

анамнезом по РПЖ и при наличии кровных родственников с раком молочной железы и/или раком яичников на носительство наиболее часто встречающихся в российской популяции мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и CHEK2 [40].

Имеются данные по русской популяции мужчин с РПЖ по результатам анализа полиморфизма генов (IGFBP3, TAGLN, ANXA2, GHR, IRS1, IGFR1, FMN1), обусловленного 9 однонуклеотидными заменами, и в контрольной группе больных РПЖ. В русской этнической группе обнаружены распределения генотипов по исследованным однонуклеотидным полиморфизмам. Отмечено, что в сравниваемых группах отмечается различие генотипов полиморфного сайта 1388T/C (Leu463 – Pro) и распределения частот аллелей в гене FMN1 (rs2306277) ($p=0,019$; $\chi^2=7,884$), а также была определена коалиция генотипа TT с увеличением риска развития рака предстательной железы (OR=2,1591, 95 % CI 1,2055–3,8726). Данное исследование продемонстрировало четкую зависимость полиморфизма генов FMN1 и IRS1 и развития РПЖ у мужчин, относящихся к русской этнической группе [41].

В исследовании Н.А. Оськиной и соавт. [42] показаны риски развития РПЖ в русской этнической группе, которая включала 736 мужчин и была разделена на 2 группы: основная (392 пациента с РПЖ) и контрольная (344 здоровых мужчины). При изучении рисков развития РПЖ не обнаружено значимых связей с изучаемыми SNP ($p>0,05$). Однако были определены значимые связи SNP rs1695 гена GSTP1 со стадией заболевания: например, генотип GG статистически значимо наблюдается у больных с РПЖ в местнораспространенных и распространенных стадиях (OR=2,66, CI 1,15–6,18, $p=0,02$). Для обоих изученных SNP гена GSTP1 была отмечена связь с уровнем простат-специфического антигена (ПСА) в крови: генотип GG rs1695 и генотип TT rs1138272 связаны с высоким уровнем PSA ($p\leq 0,05$).

В других исследованиях изучалась роль однонуклеотидных полиморфных замен rs2228570 и rs2238135 в гене рецептора витамина D в развитии РПЖ в Западной Сибири. Определялась частота встречаемости данных аллельных замен в двух группах исследования: в исследуемой группе пациентов с РПЖ ($n=393$) и в контрольной группе ($n=384$). Однако статистически значимой связи с риском развития РПЖ не было получено ни для одного из исследуемых вариантов ($p>0,05$). Результаты исследования не продемонстрировали влияния полиморфизмов rs2228570 и rs2238135 на риск развития РПЖ в Западно-Сибирском регионе России [43–47].

Исследователями продемонстрированы генетические особенности рисков развития РПЖ в башкирской популяции. Были изучены две группы: больные с диагнозом РПЖ ($n=291$) и здоровые лица

(n=417). Отмечено, что полиморфный вариант V89L гена SRD5A2 наиболее значимо способствует развитию РПЖ ($p > 0,05$) [48]. В татарской этнической группе проведен анализ гена V89L варианта SRD5A2 путем распределения частот генотипов, где было выявлено, что генотип *V/*V был обнаружен у 47,56 % пациентов с раком простаты и у 34,78 % здоровых лиц. Частота генотипа *L/*L была значительно ниже у больных по сравнению с контрольной группой – 8,54 и 15,94 %, различия статистически значимые ($\chi^2=5,07$, $p=0,02$, OR=2,81, 95 % CI 1,12–7,35). Частоты генотипа *V/*L в двух группах были похожи – 43,9 и 49,28 %. Сравнительный анализ частот распределения аллелей полиморфного локуса V89L гена SRD5A2 показал, что аллель SRD5A2 *L является аллелем риска появления рака предстательной железы в татарской этнической группе ($\chi^2=4,67$, $p=0,03$, OR=1,56, 95 % CI 1,04–2,33) и русских ($\chi^2=3,76$, $p=0,05$, OR=1,48, 95 % CI 0,99–2,19), а аллель SRD5A2*V является протективным в возникновении РПЖ у русских ($\chi^2=3,76$, $p=0,05$, OR=0,68, 95 % CI 0,46–1,00). Согласно опубликованным данным, наибольшая частота аллеля SRD5A2*L была выявлена в азиатских

популяциях – 54,8 %, в европейских популяциях она составила 30,4 %, у афроамериканцев – 23,1 %. Приведенные выше результаты показывают, что полиморфный вариант V89L гена SRD5A2 оказывает определенное влияние в патогенезе РПЖ [49–52].

Закключение

Согласно данным литературы, активно изучаются риски развития РПЖ, в особенности генетические факторы риска. Для профилактики рака предстательной железы рекомендуются скрининговые методы исследования мужчин, у которых имеетсяотягощенный наследственный анамнез по РПЖ. С клинической точки зрения при оценке индивидуального риска развития рака предстательной железы представляется важным учитывать спектр и количество нежелательных SNP в дополнение к таким факторам, как возраст, семейный анамнез, уровень и динамика ПСА и этническая принадлежность. Это позволило бы персонализировать алгоритм обследования, особенно в случаях, когда можно избежать такой травматической диагностической процедуры, как полифокальная трепан-биопсия предстательной железы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ruijter E., van de Kaa C., Miller G., Ruiter D., Debruyne F., Schalken J. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma. *Endocr Rev.* 1999 Feb; 20(1): 22–45. doi: 10.1210/edrv.20.1.0356.
- Franceschi S., Wild C.P. Meeting the global demands of epidemiologic transition – the indispensable role of cancer prevention. *Mol Oncol.* 2013 Feb; 7(1): 1–13. doi: 10.1016/j.molonc.2012.10.010.
- Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 году. Онкоурология. 2005; 1: 6–9. [Axel E.M. The incidence of malignant neoplasms of the urinary and male genital organs in Russia in 2003. *Oncourol.* 2005; 1: 6–9. (in Russian)].
- Нургазиев Р.И., Сейтказина Г.Д., Байпеисов Д.М. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2018 год (статистические материалы). Алматы. 2018; 2: 138 с. [Nurgaziev R.I., Seitkazina G.D., Baypeisov D.M. Indicators of the oncological service of the Republic of Kazakhstan for 2018 (statistical materials). *Almaty.* 2018; 2: 138 p. (in Russian)].
- Rowles J.L.3rd, Ranard K.M., Smith J.W., An R., Erdman J.W.Jr. Increased dietary and circulating lycopene are associated with reduced prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017 Dec; 20(4): 361–377. doi: 10.1038/pcan.2017.25.
- Karunasinghe N., Lange K., Yeo Han D., Goudie M., Zhu S.H., Wang A., Bishop K.R., Ferguson L.G., Masters J. Androgen Pathway Related Gene Variants and Prostate Cancer Association in Auckland Men. *Curr Pharmacog Personal Med.* 2013, 11: 22–30.
- Solana R., Tarazona R., Gayoso I., Lesur O., Dupuis G., Fulop T. Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans. *Semin Immunol.* 2012 Oct; 24(5): 331–41. doi: 10.1016/j.smim.2012.04.008.
- Hajishengallis G. Aging and its Impact on Innate Immunity and Inflammation: Implications for Periodontitis. *J Oral Biosci.* 2014 Feb 1; 56(1): 30–37. doi: 10.1016/j.job.2013.09.001.
- Mahub S., Brubaker A.L., Kovacs E.J. Aging of the Innate Immune System: An Update. *Curr Immunol Rev.* 2011; 7(1): 104–15. doi: 10.2174/157339511794474181.
- Kazma R., Mefford J.A., Cheng I., Plummer S.J., Levin A.M., Rybicki B.A., Casey G., Witte J.S. Association of the innate immunity and inflammation pathway with advanced prostate cancer risk. *PLoS One.* 2012; 7(12): e51680. doi: 10.1371/journal.pone.0051680.
- Craige S.M., Kant S., Reif M., Chen K., Pei Y., Angoff R., Sugamura K., Fitzgibbons T., Keaney J.F.Jr. Endothelial NADPH oxidase 4 protects ApoE-/- mice from atherosclerotic lesions. *Free Radic Biol Med.* 2015 Dec; 89: 1–7. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.07.004.
- Elmslie J.L., Sellman J.D., Schroder R.N., Carter F.A. The NEEDNT Food List: non-essential, energy-dense, nutritionally-deficient foods. *NZ Med J.* 2012 Feb 24; 125(1350): 84–92.

- Zhuang L., Kim J., Adam R.M., Solomon K.R., Freeman M.R. Cholesterol targeting alters lipid raft composition and cell survival in prostate cancer cells and xenografts. *J Clin Invest.* 2005; 115(4): 959–68. doi: 10.1172/JCI19935.
- Brown A.J. Cholesterol, statins and cancer. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007 Mar; 34(3): 135–41. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04565.x.
- Krycer J.R., Brown A.J. Cholesterol accumulation in prostate cancer: a classic observation from a modern perspective. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Apr; 1835(2): 219–29. doi: 10.1016/j.bbcan.2013.01.002.
- Prabhu A.V., Krycer J.R., Brown A.J. Overexpression of a key regulator of lipid homeostasis, Scap, promotes respiration in prostate cancer cells. *FEBS Lett.* 2013 Apr 2; 587(7): 983–8. doi: 10.1016/j.febslet.2013.02.040.
- Huang C., Freter C. Lipid metabolism, apoptosis and cancer therapy. *Int J Mol Sci.* 2015 Jan 2; 16(1): 924–49. doi: 10.3390/ijms16010924.
- Rosca M.G., Vazquez E.J., Chen Q., Kerner J., Kern T.S., Hoppel C.L. Oxidation of fatty acids is the source of increased mitochondrial reactive oxygen species production in kidney cortical tubules in early diabetes. *Diabetes.* 2012 Aug; 61(8): 2074–83. doi: 10.2337/db11-1437.
- Dalleau S., Baradat M., Guéraud F., Huc L. Cell death and diseases related to oxidative stress: 4-hydroxynonenal (HNE) in the balance. *Cell Death Differ.* 2013 Dec; 20(12): 1615–30. doi: 10.1038/cdd.2013.138.
- Ellison P.T., Bribiescas R.G., Bentley G.R., Campbell B.C., Lipson S.F., Panter-Brick C., Hill K. Population variation in age-related decline in male salivary testosterone. *Hum Reprod.* 2002 Dec; 17(12): 3251–3. doi: 10.1093/humrep/17.12.3251.
- Kenny A.M., Prestwood K.M., Marcello K.M., Raisz L.G. Determinants of bone density in healthy older men with low testosterone levels. *J Gerontol Am Biol Sci Med Sci.* 2000 Sep; 55(9): M492–7. doi: 10.1093/gerona/55.9.m49
- Harman S.M., Metter E.J., Tobin J.D., Pearson J., Blackman M.R.; Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(2): 724–31. doi: 10.1210/jcem.86.2.7219.
- Feldman H.A., Longcope C., Derby C.A., Johannes C.B., Araujo A.B., Coviello A.D., Bremner W.J., McKinlay J.B. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb; 87(2): 589–98. doi: 10.1210/jcem.87.2.8201.
- Arnold J.T. DHEA metabolism in prostate: For better or worse? *Mol Cell Endocrinol.* 2009 Mar 25; 301(1–2): 83–8. doi: 10.1016/j.mce.2008.10.019.
- Wu F.C., Tajar A., Pye S.R., Silman A.J., Finn J.D., O'Neill T.W., Bartfai G., Casanueva F., Forti G., Giwercman A., Huhtaniemi I.T., Kula K.,

- Punab M., Boonen S., Vanderschueren D.; *European Male Aging Study Group*. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jul; 93(7): 2737–45. doi: 10.1210/jc.2007-1972.
26. Araujo A.B., Wittert G.A. Endocrinology of the aging male. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011; 25(2): 303–19. doi: 10.1016/j.beem.2010.11.004.
27. Schatzl G., Madersbacher S., Thurnid T., Waldmüller J., Kramer G., Haitel A., Marberger M. High-grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. *Prostate*. 2001 Apr; 47(1): 52–8. doi: 10.1002/pros.1046.
28. Schaid D.J. The complex genetic epidemiology of prostate cancer. *Hum Mol Genet*. 2004 Apr 1; 13 Spec No 1: R103–21. doi: 10.1093/hmg/ddh072.
29. Al Olama A.A., Kote-Jarai Z., Berndt S.I., Conti D.V., Schumacher F., Han Y., Benlloch S., Hazelett D.J., Wang Z., Saunders E., Leongamornlert D., Lindstrom S., Jugurnauth-Little S., Dadaev T., Tymrakiewicz M., Stram D.O., Rand K., Wan P., Stram A., Sheng X., Pooler L.C., Park K., Xia L., Tyrer J., Kolonel L.N., Le Marchand L., Hoover R.N., Machiela M.J., Yeager M., Burdette L., Chung C.C., Hutchinson A., Yu K., Goh C., Ahmed M., Govindasami K., Guy M., Tammela T.L., Auvinen A., Wahlfors T., Schleutker J., Visakorpi T., Leinonen K.A., Xu J., Aly M., Donovan J., Travis R.C., Key T.J., Siddiq A., Canzian F., Khaw K.T., Takahashi A., Kubo M., Pharoah P., Pashayan N., Weischer M., Nordestgaard B.G., Nielsen S.F., Klarskov P., Røder M.A., Iversen P., Thibodeau S.N., McDonnell S.K., Schaid D.J., Stanford J.L., Kolb S., Holt S., Knudsen B., Coll A.H., Gapstur S.M., Diver W.R., Stevens V.L., Maier C., Luedekede M., Herkomer K., Rinckeb A.E., Strom S.S., Pettaway C., Yeboah E.D., Tettey Y., Biritwum R.B., Adjei A.A., Tay E., Truelove A., Niwa S., Chokkalingam A.P., Cannon-Albright L., Cybulski C., Wokolorczyk D., Kluźniak W., Park J., Sellers T., Lin H.Y., Isaacs W.B., Partin A.W., Brenner H., Dieffenbach A.K., Stegmaier C., Chen C., Giovannucci E.L., Ma J., Stampfer M., Penney K.L., Mucci L., John E.M., Ingles S.A., Kittles R.A., Murphy A.B., Pandha H., Michael A., Kierzek A.M., Blot W., Signorello L.B., Zheng W., Albanes D., Virtamo J., Weinstein S., Nemesure B., Carpten J., Leske C., Wu S.Y., Hennis A., Kibel A.S., Rybicki B.A., Neslund-Dudas C., Hsing A.W., Chu L., Goodman P.J., Klein E.A., Zheng S.L., Batra J., Clements J., Spurdle A., Teixeira M.R., Paulo P., Maia S., Slavov C., Kaneva R., Mitev V., Witte J.S., Casey G., Gillanders E.M., Seminara D., Riboli E., Hamdy F.C., Coetzee G.A., Li Q., Freedman M.L., Hunter D.J., Muir K., Gronberg H., Neal D.E., Southey M., Giles G.G., Severi G.; *Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3)*; *PRACTICAL (Prostate Cancer Association Group to Investigate Cancer-Associated Alterations in the Genome) Consortium*; *COGS (Collaborative Oncological Gene-environment Study) Consortium*; *GAME-ON/ELLIPSE Consortium*, Cook M.B., Nakagawa H., Wiklund F., Kraft P., Chanock S.J., Henderson B.E., Easton D.F., Eeles R.A., Haiman C.A. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet*. 2014 Oct; 46(10): 1103–9. doi: 10.1038/ng.3094.
30. Marzec J., Mao X., Li M., Wang M., Feng N., Gou X., Wang G., Sun Z., Xu J., Xu H., Zhang X., Zhao S.C., Ren G., Yu Y., Wu Y., Wu J., Xue Y., Zhou B., Zhang Y., Xu X., Li J., He W., Benlloch S., Ross-Adams H., Chen L., Li J., Hong Y., Kote-Jarai Z., Cui X., Hou J., Guo J., Xu L., Yin C., Zhou Y., Neal D.E., Oliver T., Cao G., Zhang Z., Easton D.F., Chelala C.; *PRACTICAL Consortium*; *CHIPGECS Group*, Al Olama A.A., Eeles R.A., Zhang H., Lu Y.J. A genetic study and meta-analysis of the genetic predisposition of prostate cancer in a Chinese population. *Oncotarget*. 2016 Apr 19; 7(16): 21393–403. doi: 10.18632/oncotarget.7250.
31. Mao X., Yu Y., Boyd L.K., Ren G., Lin D., Chaplin T., Kudahetti S.C., Stankiewicz E., Xue L., Beltran L., Gupta M., Oliver R.T., Lemoine N.R., Berney D.M., Young B.D., Lu Y.J. Distinct genomic alterations in prostate cancers in Chinese and Western populations suggest alternative pathways of prostate carcinogenesis. *Cancer Res*. 2010 Jul 1; 70(13): 5207–12. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4074.
32. Filella X., Albaladejo M.D., Allué J.A., Castaño M.A., Morrell-García D., Ruiz M.A., Santamaría M., Torrejón M.J., Giménez N. Prostate cancer screening: guidelines review and laboratory issues. *Clin Chem Lab Med*. 2019 Sep 25; 57(10): 1474–1487. doi: 10.1515/cclm-2018-1252.
33. Etzioni R., Tsoodikov A., Mariotto A., Szabo A., Falcon S., Wegelein J., DiTommaso D., Karnofski K., Gulati R., Penson D.F., Feuer E. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Control*. 2008 Mar; 19(2): 175–81. doi: 10.1007/s10552-007-9083-8.
34. Hugosson J., Carlsson S., Aus G., Bergdahl S., Khatami A., Lodding P., Pihl C.G., Stranne J., Holmberg E., Lilja H. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010 Aug; 11(8): 725–32. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70146-7.
35. Gudmundsson J., Besenbacher S., Sulem P., Gudbjartsson D.F., Olafsson I., Arinbjarnarson S., Agnarsson B.A., Benediktsson K.R., Isaksson H.J., Kostic J.P., Gudjonsson S.A., Stacey S.N., Gylfason A., Sigurdsson A., Holm H., Bjornsson U.S., Eyjolfsson G.I., Navarrete S., Fuentes F., Garcia-Prats M.D., Polo E., Checherita I.A., Jinga M., Badesa P., Aben K.K., Schalken J.A., van Oort I.M., Sweep F.C., Helfand B.T., Davis M., Donovan J.L., Hamdy F.C., Kristjansson K., Gulcher J.R., Masson G., Kong A., Catalona W.J., Mayordomo J.I., Geirsson G., Einarsson G.V., Barkardottir R.B., Jonsson E., Jinga V., Mates D., Kiemenev L.A., Neal D.E., Thorsteinsdottir U., Rafnar T., Stefansson K. Genetic correction of PSA values using sequence variants associated with PSA levels. *Sci Transl Med*. 2010 Dec 15; 2(62): 62ra92. doi: 10.1126/scitranslmed.3001513.
36. Kim S., Shin C., Jee S.H. Genetic variants at 1q32.1, 10q11.2 and 19q13.41 are associated with prostate-specific antigen for prostate cancer screening in two Korean population-based cohort studies. *Gene*. 2015 Feb 10; 556(2): 199–205. doi: 10.1016/j.gene.2014.11.059.
37. Теврюкова Н.С., Богатырев В.Н., Очиргоряев А.Б. Диагностика рака предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2009; (2): 49–54. [Теврюкова Н.С., Богатырев В.Н., Очиргоряев А.Б. Prostate cancer diagnosis. *Siberian Journal of Oncology*. 2009; (2): 49–54. (in Russian)].
38. Gilbert R., Martin R.M., Evans D.M., Tilling K., Davey Smith G., Kemp J.P., Lane J.A., Hamdy F.C., Neal D.E., Donovan J.L., Metcalfe C. Incorporating Known Genetic Variants Does Not Improve the Accuracy of PSA Testing to Identify High Risk Prostate Cancer on Biopsy. *PLoS One*. 2015 Oct 2; 10(10): e0136735. doi: 10.1371/journal.pone.0136735.
39. Liss M.A., Xu J., Chen H., Kader A.K. Prostate genetic score (PGS-33) is independently associated with risk of prostate cancer in the PLCO trial. *Prostate*. 2015 Sep; 75(12): 1322–8. doi: 10.1002/pros.23012.
40. Grönberg H., Adolfsson J., Aly M., Nordström T., Wiklund P., Brandberg Y., Thompson J., Wiklund F., Lindberg J., Clements M., Egevad L., Eklund M. Prostate cancer screening in men aged 50-69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2015 Dec; 16(16): 1667–76. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00361-7.
41. Лисицкая К.В., Крахмалева И.Н., Шишкин С.С. Изучение однонуклеотидного полиморфизма семи генов (GHR, IGFBP3, IGFR1, IRS1, FMN1, ANXA2, TAGLN) у этнических русских и у больных раком предстательной железы. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2010; 2: 34–37. [Lisiцкая К.В., Крахмалева И.Н., Шишкин С.С. Study of single-nucleotide polymorphism in seven genes (GHR, IGFBP3, IGFR1, IRS1, FMN1, ANXA2, TAGLN) in ethnic Russians and patients with prostate cancer. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2010; 2(2): 84–88. (in Russian)].
42. Оскина Н.А., Ермоленко Н.А., Боярских У.А., Лазарев А.Ф., Петрова В.Д., Ганов Д.И., Кунин И.С., Тоначева О.Г., Лишшиц Г.И., Филипенко М.Л. Изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфных замен в генах ферментов антиоксидантной системы с риском развития рака предстательной железы в сибирском регионе России. Сибирский онкологический журнал. 2013; (3): 37–42. [Oskina N.A., Ermolenko N.A., Boyarskikh U.A., Lazarev A.F., Petrova V.D., Ganov D.I., Kunin I.S., Tonacheva O.G., Lifshits G.I., Filipenko M.L. Study of association of single nucleotide polymorphisms in genes of antioxidant defence enzymes with risk of developing prostate cancer in Siberia. *Siberian Journal of Oncology*. 2013; (3): 37–42. (in Russian)].
43. Оскина Н.А., Боярских У.А., Лазарев А.Ф., Петрова В.Д., Ганов Д.И., Тоначева О.Г., Лишшиц Г.И., Филипенко М.Л. Исследование влияния полиморфных замен в гене рецептора витамина D на риск развития рака предстательной железы в Западно-сибирском регионе РФ. Российский биотерапевтический журнал. 2011; 10(4): 67–70. [Oskina N.A., Boyarskikh U.A., Lazarev A.F., Petrova V.D., Ganov D.I., Tonacheva O.G., Lifshits G.I., Filipenko M.L. Vitamin D receptor polymorphisms and risk of prostate cancer in the West Siberia. *Russian Journal of Biotherapy*. 2011; 10(10): 67–70. (in Russian)].
44. Ракул С.А., Камилова Т.А., Голота А.С., Щербак С.Г. Прогностические и предиктивные биомаркеры рака предстательной железы. Онкоурология. 2017; 4(13): 111–121. [Rakul S.A., Kamilova T.A., Golota A.S., Shcherbak S.G. Prognostic and predictive biomarkers of prostate cancer. *Cancer Urology*. 2017; 4(13): 111–121. (in Russian)].
45. Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них в России. Вопросы онкологии. 2018; 5: 578–591. [Zaridze D.G., Kaprin A.D., Stilidi I.S. Dynamics of morbidity and mortality from malignant tumors in Russia. *Problems in Oncology*. 2018; 5: 578–591. (in Russian)].
46. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Каприн А.Д. Аналоги лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона в терапии больных раком предстательной железы. Медицинский совет. 2018; 2(19): 96–100. [Alekseev B.Ya., Nyushko K.M., Kaprin A.D. Luteinizing hormone releasing hormone analogues in the treatment of patients with prostate cancer. *Medical Council*. 2018; 2(19): 96–100. (in Russian)].
47. Матвеев В.Б., Киричек А.А., Савицкова А.В., Хачатурян А.В., Головина Д.А., Любченко Л.Н. Влияние терминальных мутаций

в гене CHEK2 на выживаемость до биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость после радикального лечения у больных раком предстательной железы. Онкоурология. 2018; 4(14): 53–67. [Matveev V.B., Kirichek A.A., Savinkova A.V., Khachaturyan A.V., Golovina D.A., Lyubchenko L.N. Impact of germline CHEK2 mutations on biochemical relapse free survival and metastasis free survival after radical treatment for patients with prostate cancer. Cancer Urology. 2018; 4(14): 53–67. (in Russian)].

48. Гилязова И.Р., Кунсбаева Г.Б., Мустафин А.Т., Измайлов А.А., Папоян А.О., Павлов В.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль некоторых полиморфных вариантов гена 5-альфа-редуктазы в патогенезе рака предстательной железы. Медицинский вестник Башкортостана. 2017; 3(12): 70–73. [Gilyazova I.R., Kunsbaeva G.B., Mustafin A.T., Izmaylov A.A., Papoyan A.O., Pavlov V.N., Khusnutdinova E.K. The role of some polymorphic variants of 5-alpha reductase gene in pathogenesis of prostate cancer. Bashkortostan Medical Journal. 2017; 3(12): 70–73. (in Russian)].

49. Алексеев Б.Я. Гормональная терапия в комбинированном лечении рака предстательной железы. Вместе против рака 2004; (3): 35–38. [Alekshev B.Ya. Hormone therapy in the combined treatment of prostate cancer. Together Against Cancer. 2004; (3): 35–38. (in Russian)].

50. Канаева М.Д., Воробцова И.Е. Генетические маркеры предрасположенности к возникновению рака предстательной железы. Онкоурология. 2015; 3(11): 16–23. [Kanaeva M.D., Vorobtsova I.E. Genetic predisposition markers for prostate cancer. Cancer Urology. 2015; 3(11): 16–23. (in Russian)].

51. Киричек А.А., Любченко Л.Н., Мамеев В.Б. Риск-адаптированный подход к скринингу рака предстательной железы. Онкоурология. 2018; 2(14): 109–121. [Kirichek A.A., Lyubchenko L.N., Matveev V.B. Risk-adapted approach to prostate cancer screening. Cancer Urology. 2018; 14(2): 109–121. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-109-121.

52. Шкурников М.Ю., Макарова Ю.А., Князев Е.Н., Зотиков А.А., Нюшко К.М., Алексеев Б.Я., Каприн А.Д. Экспрессия циркулирующих микроРНК в связи с лимфогенным метастазированием рака предстательной железы. Онкоурология. 2018; 14(2): 109–121. [Shkurnikov M.Yu., Makarova Yu.A., Knyazev E.N., Zotikov A.A., Nyushko K.M., Alekshev B.Ya., Kaprin A.D. Circulating microRNA expression in connection with prostate cancer lymphogenous metastasis. Cancer Urology. 2018; 14(2): 109–121. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-87-93.

Поступила/Received 30.03.2020
Принята в печать/Accepted 17.08.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жумакаев Акылбек Муратбекович, онкоуролог, ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» (г. Нур-Султан, Казахстан). ORCID: 0000-0003-0878-8501.

Бенберин Валерий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, директор РГП «Больница медицинского центра Управления делами президента» на ПХВ (г. Нур-Султан, Казахстан). ORCID: 0000-0002-7286-1593.

Шаназаров Насрулла Абдуллаевич, доктор медицинских наук, профессор, главный онколог, РГП «Больница медицинского центра Управления делами президента» на ПХВ (г. Нур-Султан, Казахстан). ORCID: 0000-0002-2976-259X.

Тулеутаев Мухтар Есенжанович, кандидат медицинских наук, директор ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» (г. Нур-Султан, Казахстан).

Сейдалин Назар Каримович, кандидат медицинских наук, врач-онколог, РГП «Больница медицинского центра Управления делами президента» на ПХВ (г. Нур-Султан, Казахстан). ORCID: 0000-0003-3491-7354.

Давранов Анвар Жангирович, кандидат медицинских наук, онкоуролог, ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» (г. Нур-Султан, Казахстан).

Жумакаева Айнура Маратовна, химиотерапевт, ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» (г. Нур-Султан, Казахстан). ORCID: 0000-0001-9139-4241.

Муратов Тимур Муратович, кандидат медицинских наук, первый заместитель директора «Больницы медицинского центра Управления делами президента» на ПХВ (г. Нур-Султан, Казахстан). ORCID: 0000-0002-4307-2317.

Касымов Бахтияр Галымович, врач-уролог, руководитель центра роботизированной хирургии «Больницы медицинского центра Управления делами президента» на ПХВ (г. Нур-Султан, Казахстан).

ВКЛАД АВТОРОВ

Жумакаев Акылбек Муратбекович: разработка концепции и дизайна, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания.

Бенберин Валерий Васильевич: разработка концепции и дизайна, анализ научной работы, составление черновика рукописи.

Шаназаров Насрулла Абдуллаевич: разработка концепции и дизайна, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания.

Тулеутаев Мухтар Есенжанович: сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных.

Сейдалин Назар Каримович: сбор и обработка материала, анализ полученных данных.

Давранов Анвар Жангирович: сбор материала, разработка концепции и дизайна.

Жумакаева Айнура Маратовна: разработка концепции и дизайна, редактирование окончательного варианта статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания статьи.

Муратов Тимур Муратович: сбор материала, разработка концепции и дизайна.

Касымов Бахтияр Галымович: сбор и обработка материала, анализ полученных данных.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках научно-технической программы BR05236375 «Исследование особенностей генетического риска заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом в казахской популяции, по заказу ГУ «Комитет науки Министерства образования и науки Республики Казахстан».

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Akylbek M. Zhumakayev, MD, Oncologist, Urologist, Multidisciplinary Medical Center (Nur-Sultan, Kazakhstan). ORCID: 0000-0003-0878-8501.

Valery V. Benberin, MD, DSc, Professor, Director of Hospital of the Medical Center for the Management of the President's Affairs (Nur-Sultan, Kazakhstan). ORCID: 0000-0002-7286-1593.

Nasrulla A. Shanazarov, MD, DSc, Professor, Chief Oncologist, Hospital of the Medical Center for Management of the President's Affairs (Nur-Sultan, Kazakhstan). ORCID: 0000-0002-2976-259X.

Mukhtar E. Tuleutaev, MD, PhD, Director of the Multidisciplinary Medical Center (Nur-Sultan, Kazakhstan).

Nazar K. Seydalin, MD, PhD, Oncologist, Hospital of the Medical Center for the Management of the President's Affairs (Nur-Sultan, Kazakhstan).

Anvar Z. Davranov, MD, PhD, Oncologist, Multidisciplinary Medical Center (Nur-Sultan, Kazakhstan). ORCID: 0000-0003-3491-7354.

Ainura M. Zhumakayeva, MD, Oncologist, Multidisciplinary Medical Center (Nur-Sultan, Kazakhstan). ORCID: 0000-0001-9139-4241.

Timur M. Muratov, MD, PhD, Deputy Director of Hospital of the Medical Center for Management of the President's Affairs (Nur-Sultan, Kazakhstan). ORCID: 0000-0002-4307-2317.

Bakhtiyar G. Kasymov, MD, Urologist, Head of the Center for Robotic Surgery, Hospitals of the Medical Center for the Management of the President's Affairs (Nur-Sultan, Kazakhstan).

AUTHOR CONTRIBUTION

Akylbek M. Zhumakaev: study conception and design, data collection, analysis and interpretation, literature review, writing of the article, critical review of the manuscript for important intellectual content.

Valery V. Benberin: study concept and design, data analysis, drafting of the manuscript.

Nasrulla A. Shanazarov: study conception and design, critical review of the manuscript for important intellectual content.

Mukhtar E. Tuleutaev: data collection and analysis, statistical analysis.

Nazar K. Seydalin: data collection and analysis, statistical analysis.

Anvar Z. Davranov: data collection, study conception and design.

Ainura M. Zhumakaeva: study conception and design, critical review of the manuscript for important intellectual content.

Timur M. Muratov: data collection, study conception and design.

Bakhtiyar G. Kasymov: data collection and analysis.

Financing

The study was carried out within the framework of the scientific and technical program BR05236375 "Study of the characteristics of the genetic risk of diseases associated with metabolic syndrome in the Kazakh population, by order of the State Institution – Science Committee of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan".

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.