- Kinde I., et al. Evaluation of DNA from the Papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers. Sci. Transl. Med. 2013. No 5. 167ra4.
- 7. Friedenreich C.M., Ryder-Burbidge C., McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. Mol. Oncol. 2021. No 15. 790–800 (2021). doi: 10.1002/1878-0261.12772.
- 8. Gaona-Luviano P., Medina-Gaona L.A., Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. Chin Clin Oncol. 2020. No 9(4). 47. doi: 10.21037/cco-20-34.
- 9. Ramachandran D., et al. Genome-wide association analyses of ovarian cancer patients undergoing primary debulking surgery identify

candidate genes for residual disease. NPJ Genom. Med. 2024. No 9. 19 (2024). doi: 10.1038/s41525-024-00395-y

- 10. Cafforio P., et al. Liquid biopsy in cervical cancer: hopes and pitfalls. Cancers. 2021. No 13. 3968. DOI: 10.3390/cancers13163968.
- 11. Nash Z., Menon U. Ovarian cancer screening: current status and future directions. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2020. No 65. 32–45.
- 12. Hanley G.E., et al. Outcomes from opportunistic salpingectomy for ovarian cancer prevention. JAMA Netw Open. 2022 Feb1. No 5(2). e2147343. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.47343.
- 13. Potenza E., et al. Prognostic and predictive value of combined HE-4 and CA-125 biomarkers

during chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer. Int J Biol Markers. 2020. No 35(4). 20–27. doi: 10.1177/1724600820955195.

- 14. Gersekowski K., et al. Risk Factors for Ovarian Cancer by BRCA Status: A Collaborative Case-Only Analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2024 Apr 3. No 33(4). 586-592. doi: 10.1158/1055-9965.
- 15. Funston G., et al. The diagnostic performance of CA-125 for the detection of ovarian and non-ovarian cancer in primary care: A population-based cohort study. PLoS Med. 2020. 17(10). e1003295. doi: 10.1371/journal.pmed.1003295.
- 16. Webb P.M., Jordan S.J. Global epidemiology of epithelial ovarian cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2024 May; No 21(5). 389-400. doi: 10.1038/s41571-024-00881-3.

DOI 10.25789/YMJ.2025.91.06 УДК 616-006 Р.Д. Керимова, Ш.М. Полухова, М.Б. Зульфугарова, Ф.Э. Гулиева, А.Ф. Рустамова, Э.М. Мусаева, З.Г. Алиева, А.В. Асланова, Н.А. Панахова

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ИЗМЕНЕННОГО МЕТАБОЛИЗМА ПЕЧЕНИ У БЕЛЫХ КРЫС, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ РЕНТГЕНОВСКИХ ЛУЧЕЙ

В статье представлены сведения о проведенном исследовании по изучению изменений уровня ферментов и свободных продуктов перекисного окисления липидов при нарушении метаболизма в печени экспериментальных животных, подвергшихся рентгеновскому облучению. Исследование проведено на 42 интактных белых крысах, которые были разделены на три группы. В первую группу (контрольную) вошли 6 белых крыс. Во вторую группу вошли 18 интактных белых крыс, подвергшихся рентгеновскому облучению. В третьей группи через 10 суток после прекращения рентгеновского облучения (18 животных) измеряли уровень печеночных ферментов в крови. В крови (сыворотке) подопытных животных определяли уровни перекисное окисление липидов (ПОЛ), малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), перекиси водорода (H_2O_2), креатинфосфокиназы (КФК), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Ключевые слова: рентген, печень, биохимические маркеры

The article presents information about a study conducted to study changes in the level of enzymes and free products of lipid peroxidation in metabolic disorders in the liver of experimental animals exposed to X-ray radiation. The study was conducted on 42 intact white rats, which were divided into three groups. The first group (control) included 6 white rats. The second group included 18 intact white rats exposed to X-rays. In the third group, 10 days after the cessation of X-ray irradiation (18 animals), the level of liver enzymes in the blood was measured. Levels of lipid peroxidation (POL), malondialdehyde (MDA), diene conjugates (DC), hydrogen peroxide (H2O2), creatine phosphokinase (CK), alkaline phosphatase (ALP), lactate dehydrogenase (LDH), gamma-glutamyltransferase (GGT), aspartate aminotransferase (AST) were determined in the blood of experimental animals and alanine aminotransferase (ALT).

Keywords: X-ray, liver, biochemical markers

Для цитирования: Керимова Р.Д., Полухова Ш.М., Зульфугарова М.Б., Гулиева Ф.Э., Рустамова А.Ф., Мусаева Э.М., Алиева З.Г., Асланова А.В., Панахова Н.А. Определение биохимических маркеров измененного метаболизма печени у белых крыс, подвергшихся воздействию рентгеновских лучей. Якутский медицинский журнал, 2025; 91(3): 28-31. https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.91.06

Азербайджанский медицинский университет (1000, Азербайджанская Республика, г. Баку, ул. Анвара Гасымзаде, д. 14. корпус 2): КЕРИМОВА Рена Джаббар - к.м.н., с.н.с. Научно-исследовательского цен-ORCID: https://orcid.org/0009-0004-4323-9625, statya2021@mail.ru; ХОВА Шахзаде Муса - к.фарм.н., доцент кафедры фармакологии, ORCID: https:// orcid.org/0009-0009-4705-6363; ГАРОВА Мехрибан Балабей - к.б.н., ст. преп. кафедры фармакогнозии, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1106-378X; ГУ-ЛИЕВА Фирангиз Эйваз - к.б.н., доцент кафедры биохимии, ORCID: https://orcid. org/0000-0002-2206-1803; РУСТАМОВА Афаг Фатулла - к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии, ORCID: https:// orcid.org/0009-0003-9953-2276; MYCAEBA Эльнура Муса - к.б.н., ассистент кафедры фармакологии, ORCID: https://orcid. org/0000-0002-5807-901X; АЛИЕВА ЗИНЯТ Гошгар - ассистент кафедры физиотерапии и медицинской реабилитации. ORCID: https://orcid.org/0009-0002-5513-6717; AC-ЛАНОВА Амина Вагиф - гл. лаборант кафедры медико-биологических наук, ORCID: https://orcid.org/0009-0007-3130-6044; ПА-НАХОВА Нурангиз Аладдин - гл. лаборант 1-й кафедры внутренних болезней, ORCID: https://orcid.org/0009-0000-0346-7325

Введение. Печень является одним из крупнейших и наиболее важных органов в организме человека, выступая

в качестве основного места для метаболизма и детоксикации лекарственных средств [10]. В дополнение к этим



ролям печень отвечает за поддержание гомеостаза питания, регулирование метаболизма холестерина и глюкозы и синтез факторов свертывания крови. Эти основные функции делают печень особенно восприимчивой к токсическому воздействию лекарственных средств и химических веществ, поступающих с пищей или другими путями воздействия. Токсичные вещества могут нарушать способность печени к детоксикации, повреждая функциональные макромолекулы, такие как липиды, белки и нуклеиновые кислоты, посредством механизмов, которые включают генерацию свободных радикалов, истощение антиоксидантов, воспаление и апоптоз. Структурные повреждения в ткани печени могут включать разрушение мембран и органелл гепатоцитов, что приводит к клеточному отеку, травме и некрозу [1, 2]. Печень - это высокоактивный метаболический орган, чувствительный к различным факторам окружающей среды. Одним из таких факторов является ионизирующее излучение, которое может вызвать серьезные повреждения или даже смерть у живых организмов, когда воздействие происходит в относительно высоких дозах из-за его острых эффектов [2, 3]. Умеренно высокие дозы радиации могут приводить к различным результатам в зависимости от таких факторов, как тип ткани, подвергшейся воздействию, и возраст на момент воздействия. При радиотерапии рака, хотя излучение обычно локализовано, окружающие здоровые ткани, включая печень, все равно могут получать высокие дозы облучения, что потенциально приводит к острым повреждениям, таким как фиброз. В повседневной жизни люди часто подвергаются воздействию радиации во время медицинских процедур, включая радиотерапию и диагностическую визуализацию [9]. Эффекты радиации зависят от нескольких биологических переменных, таких как вид, возраст и пол. Исследования на животных неизменно показывают, что эти переменные, включая напряжение, играют важную роль в определении тяжести эффектов, вызванных радиацией. Кроме того, факторы образа жизни имеют решающее значение для здоровья человека и, как полагают, способствуют примерно 70% случаев рака [11].

Цель исследования - изучение изменений уровня ферментов и свободных продуктов перекисного окисления липидов при метаболических нарушениях в печени экспериментальных

животных. подвергшихся воздействию рентгеновских лучей.

Материалы и методы. Эксперименты проводились на белых крысах массой 200-250 г, содержавшихся в виварии в обычных условиях в Научно-исследовательском центре Азербайджанского медицинского университета. В ходе исследования мы придерживались руководящих принципов, установленных «Европейской комиссией по биоэтике» (Страсбург, 1986) и локальной комиссией по биоэтике «Азербайджанского медицинского университета». Крысы находились под естественным освещением, получали стандартный рацион питания и имели свободный доступ к пище и воде. Исследование проведено на 42 интактных белых крысах, которые были разделены на три группы. Первую группу (контрольную) составили 6 белых крыс. Вторую группу составили 18 интактных белых крыс, которые были облучены рентгеновскими лучами. В третьей группе определяли количество печеночных ферментов в крови опытных животных через 10 суток после прекращения рентгеновского облучения (18 животных). Облучение подопытных животных рентгеновскими лучами проводили с помощью аппарата «РУМ-17». Согласно рекомендации Эминова (2014), доза облучения составляла 4 Гр, а облучение животных – 1 Гр в сутки в течение 4 суток [6].

- Напряжение 180 кВ:
- Сила тока 15 м;
- Фильтры Cu 0,5 мм + Al 1,0 мм;
- Фокусное расстояние 3
- Мощность дозы без трубки 0,86 Гр/с

Эксперименты проводились во всех случаях в безболевых условиях, анестезия во время эксперимента создавалась путем введения в брюшную полость 0,3 мл (50 мг/мл) раствора калипсола. При возникновении указанных состояний подопытных животных декапитировали. После окончания облучения проводили биохимические исследования сыворотки крови, взятой у подопытных животных.

В крови (сыворотке) подопытных животных определяли уровни ПОЛ, МДА, ДК, перекиси водорода (H₂O₂), Уровень указанных маркеров в крови измерялся с использованием наборов реагентов производства компании Human на полностью автоматизированном анализаторе BioScreen MS-2000 производства США. Концентрацию пероксида водорода (Н2О2), продукта свободного перекисного окисле-

ния липидов, определяли по методу Т. Аскавы и С. Матусушита (1980). Концентрацию диеновых конъюгатов (ДК), промежуточного продукта, определяли по методу, разработанному И.Д. Стальной (1977). Концентрацию МДА, конечного продукта, определяли по методу, предложенному Учиямой и Мичарой (1978).

Анализы на МДА, ДК и Н2О2 проводили на спектрофотометре ВОЕСО S-300 (Boeckel & Co, Германия) с использованием наборов реагентов и методик. МДА, ТБК (тиобарбитуровая кислота), диеновые конъюгаты – при длине волны 232-234 нм, а пероксид водорода - с использованием наборов реагентов для определения пероксида.

Количественные показатели лученных результатов подвергались статистической обработке на основе рекомендаций (К.Ф. Лакин, 1990; М.С. Додж, 1997. Для каждой группы исследуемых животных рассчитывались:

- среднее значение (M),
- стандартная ошибка (m),
- минимальное и максимальное

На основании полученных распрелепений использовались:

- при распределении, близком к нормальному (с ранжированием и симметричностью значений),
- U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни – в случаях, когда данные не соответствуют нормальному распределению. Выбор критериев определялся характером распределения выборки, что соответствует требованиям современной биомедицинской статистики. Все расчеты выполнялись в таблицах Excel на кафедре медицинской физики и информатики Азербайджанского медицинского университета.

Критическим уровнем значимости считали значение р ≤0,05.

Воздействие рентгеновских лучей (РЛ) приводит не только к повышению концентрации ферментов в крови, но и к усилению свободнорадикальных реакций липидов в ткани печени. Кроме того, в ткани печени были выявлены продукты ПОЛ, такие как Н2О2, ДК и МДА. Так, при резком повышении концентрации ДК в печени у 100% подопытных животных уровень свободных продуктов ПОЛ в печени оставался неизменным.

Перекись водорода не считается прямым продуктом ПОЛ. Он участвует в инициировании свободнорадикальных реакций, способствуя образованию гидроксильных радикалов (ОН) посредством реакций Фентона или Хабера-Вейсса, которые, в свою очередь, вызывают ПОЛ.

Результаты и обсуждение. Концентрация печеночных ферментов в крови белых крыс, облученных рентгеновскими лучами, отличалась от нормы. Концентрация АСТ увеличилась на 27% (р <0,05), АЛТ увеличилась на 30% (р <0,05), ГГТ увеличилась на 17%, а увеличилась на 31% (р <0,05) по сравнению с интактным состоянием. Концентрация фермента АСТ в крови белых крыс, подвергшихся рентгеновскому облучению, колебалась от 28 до 50 Ед/л, средняя концентрация составила 37,4 ± 3,78 Ед/л. Концентрация фермента АЛТ колебалась от 33 до 57 Ед/л, средняя концентрация составила 45.8 ± 4.53 Ед/л. что выше показателей интактного состояния. Концентрация гамма-глутамилтрансферазы в крови подопытных животных колебалась от 33 до 60 Ед/л, средняя концентрация составила 50,6 ± 5,18 Ед/л. Концентрация фермента ЛДГ колебалась от 320 до 390 Ед/л, средняя концентрация составила 482 ± 45,54 Ед/л. Установлено, что рентгеновское излучение в указанной дозе нарушает физиологический ход метаболизма в печени белых крыс, достоверно повышая концентрацию ферментов в крови. Среди этих ферментов в наибольшей степени повышается основной показатель репаративного процесса – КФК. Ее концентрация в крови на 52,0% превышает уровень в интактном состоянии (р <0,001) и находится в пределах от 315,0 до 463,0 Ед/л, при средней концентрации 394,8 ± 24,25 Ед/л. В результате проведенных исследований установлено, что воздействие рентгеновского излучения (РЛ) приводит не только к повышению концентрации ферментов в крови, но и к усилению свободнорадикальной реакции липидов в ткани печени. Концентрация Н₂О₂ варьировалась от 3,25 до 4,25 ppm, средняя концентрация составила $3,75 \pm 0,18$ ppm.

Это составило 87,5% увеличение по

сравнению с интактным состоянием (р <0,001). Это увеличение наблюдалось у 100% подопытных животных. Концентрация ДК, промежуточного продукта свободного ПОЛ, варьировалась от 1,9 до 2,8 Д232/мл, при средней концентрации 2,3 ± 0,16 Д232/мл. Это на 61,5% превышало уровень в интактном состоянии (р <0,01). Резкое увеличение концентрации ДК наблюдалось у 100% подопытных животных. Концентрация МДА достоверно возросла (на 158%) по сравнению с интактным состоянием (р <0,001), варьируя у подопытных животных от 2,5 до 3,4 нмоль/мг. Среднее значение составило 2,94 ± 0,16 нмоль/мг. Длительность свободного ПОЛ в печени белых крыс, облученных рентгеновскими лучами, представлена в табл. 1.

Исследования проводились на белых крысах группы 3 через 10 дней после прекращения облучения. Установлено, что после прекращения облучения концентрация печеночных ферментов в крови умеренно снизилась. Концентрация фермента АСТ варьировала от 28 до 46 Ед/л, в среднем 35,8 ± 3,38 Ед/л. Хотя концентрация АСТ была на 22,0% выше уровня в интактном состоянии, она снизилась на 4,0% по сравнению с облученными животными (р = 0,05 в обоих случаях). Концентрация фермента АЛТ в крови, взятой у белых крыс, колебалась от 30 до 56 Ед/л. Средняя концентрация составила 43,2 ± 4,75 Ед/л, что на 23,0%

выше уровня в интактном состоянии и на 6,0% ниже уровня у животных группы 2 (р=0,05 в обоих случаях). Концентрация фермента ГГТ у подопытных животных увеличилась с 33 Ед/л до 58 Ед/л. Его средняя концентрация (М ± m = 49 ± 4,55 ЕД/л) увеличилась на 13,0% по сравнению с интактным состоянием. После прекращения облучения концентрация фермента ЛДГ в крови белых крыс увеличилась с 315 Ед/л до 575 Ед/л. Соответственно, средняя концентрация фермента ЛДГ в крови была на 27,0% (р <0,05) выше нормы и составила 467 ± 43,09 Ед/л. По сравнению с животными 2-й группы концентрация фермента ЛДГ в крови снизилась на 3,0% (р = 0,05). Концентрация фермента КФК в крови белых крыс в опыте колебалась от 286 Ед/л до 415 Ед/л, при средней концентрации 366,6±21,80 Ед/л. По сравнению с интактным состоянием и 2-й группой концентрация КФК в крови опытных животных 3-й группы была на 41,0% выше нормы (р <0,01). По сравнению с уровнем в крови белых крыс 2-й группы она снизилась на 7,0% (р = 0,05). Концентрация фермента ЩФ колебалась от 260 до 330 Ед/л, средняя концентрация составила 286±12,08 Ед/л. Она была на 22% выше уровня в интактном состоянии и на 5,0% ниже уровня в крови облученных экспериментальных животных (группа 2) (р = 0,05 в обоих случаях). Восстановление ферментсинтезирующей функции печени по-

Таблица 1

Количество продуктов свободного перекисного окисления липидов в печени

Группа	H_2O_2 (ppm)	ДК (D232/ml)	MДA (nmol/mg)
Интакт	$2,00 \pm 0,13$	$1,42 \pm 0,12$	$1,14 \pm 0,09$
Группа 2	2,75 ± 0,18*	2,30 ± 0,18**	2,94 ± 0,16***
Группа 3	3,75 ± 0,18***	2,37 ± 0,16**	3,00 ± 0,14***

Примечание. * р <0,05 – достоверное отличие от интактной группы, ** р <0,01 – высокая степень достоверности, *** р <0,001 – очень высокая степень достоверности.

Таблица 2

Изменения ферментсинтезирующей функции печени через 10 суток после прекращения рентгеновского облучения подопытных белых крыс

Группа	ACT (U/L)	АЛТ (U/L)	ΓΓΤ (U/L)	ЛДГ (U/L)	КФК (U/L)	ЩФ (U/L)
Группа 1 (Контроль)	$29,3 \pm 2,0$	$35,2 \pm 3,0$	$43,0 \pm 3,5$	$367,0 \pm 25,0$	$260,0 \pm 15,0$	$234,0 \pm 10,0$
Группа 2 (После облучения)	37,4 ± 3,78 **	45,8 ± 4,53 **	50,6 ± 5,18 *	482,0 ± 45,54 **	394,8 ± 24,25 ****	302,0 ± 8,6 **
Группа 3 (Через 10 суток)	35,8 ± 3,38 *	43,2 ± 4,76 *	49,0 ± 4,55 *	467,0 ± 43,09 **	366,5 ± 21,80 ***	286,0 ± 12,08 *

Примечание. * p = 0.05, ** p < 0.05, *** p < 0.01, *** p < 0.001.

сле воздействия рентгеновских лучей представлено в табл. 2.

Несмотря на удаление испытуемого из зоны облучения, функция печени, нарушенная воздействием рентгеновского излучения, не может быть полностью восстановлена [4]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что, даже после удаления подопытных животных из зоны рентгеновского облучения, высокая интенсивность свободных продуктов перекисного окисления липидов в печени сохраняется. В результате у 100% подопытных животных в группах 2 и 3 в печени наблюдалось превышение нормы свободных продуктов перекисного окисления липидов [8].

Заключение. Рентгеновское излучение оказывает существенное негативное влияние на ферментсинтезирующую функцию печени. После прекращения облучения функция печени, нарушенная рентгеновским воздействием, не восстанавливается полностью. Так, при дозе 4 Гр (1 Гр в сутки в течение 4 суток) у животных наблюдаются симптомы острой лучевой болезни такие как потеря веса, потеря аппетита, диарея, вялость и общая слабость. Эта доза считается достаточно высокой для поражения кроветворной системы, что приводит к снижению количества лейкоцитов и тромбоцитов, а также повышению риска инфекций и кровотечений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- 1. A new locus for otosclerosis, OTSC8, maps to the pericentromeric region of chromosome 9 / I. Bel Hadj Ali, M. Thys, N. Beltaief [et al.] // Hum Genet. 2008. 123:267-272. https://doi. org/10.1007/s00439-008-0470-3
- 2. A new locus for otosclerosis, OTSC10, maps to chromosome 1q41-44 / I. Schrauwen, N.J. Weegerink, E. Fransen [et al.] // Clin Genet. 2011. 79:495-497. https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01576.x
- 3. A pathogenic deletion in Forkhead Box L1 (FOXL1) identifies the first otosclerosis (OTSC) gene / N. Abdelfatah, A.A. Mostafa, C.R. French [et al.] // Hum Genet. 2022. 141(3-4):965-979. doi: 10.1007/s00439-021-02381-1.
- 4. A second gene for otosclerosis, OTSC2, maps to chromosome 7q34-36 / K. Van Den Bogaert, P.J. Govaerts, I. Schatteman [et al.] // Am J Hum Genet. 2001. 68:495-500. https://doi. org/10.1086/318185
- 5. Babcock T.A., Liu X.Z. Otosclerosis: From Genetics to Molecular Biology // Otolaryngol Clin North Am. 2018. 51:305–318. https://doi. org/10.1016/j.otc.2017.11.002
- 6. Bravo O., Ballana E., Estivill X. Cochlear Alterations in Deaf and Unaffected Subjects Carrying the Deaf-ness-Associated A1555G Mutation in the Mitochondrial 12S rRNA Gene // Biochem Biophys Res Commun. 2006. 344,

- doi:10.1016/j.bbrc.2006.03.143. 511-516.
- 7. Candidate locus for a nuclear modifier gene for maternally inherited deafness / Y. Bykhovskaya, X. Estivill, K. Taylor [et al.] // American journal of human genetics. 2000. 66(6), 1905-1910. https://doi.org/10.1086/302914
- 8. Chromosomal mapping and phenotypic characterization of hereditary otosclerosis linked to the OTSC4 locus / Z. Brownstein, A. Goldfarb, H. Levi [et al.] // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006. 132:416-424. https://doi. org/10.1001/archotol.132.4.416
- 9. Deafness due to A1555G mitochondrial mutation without use of aminoglycoside / T. Matsunaga, H. Kumanomido, M. Shiroma [et al.] // Laryngoscope. 2004. 114. 1085-91. doi: 10.1097/00005537-200406000-00024.
- 10. Familial Progressive Sensorineural Deafness Is Mainly Due to the MtDNA A1555G Mutation and Is Enhanced by Treatment of Aminoglycosides / X. Estivill, N. Govea, E. Barceló [et al.] // Am J Hum Genet. 1998. 62. 27-35. doi:10.1086/301676.
- Variant m.1555A>G in 11. Finsterer J. MT-RNR1 causes hearing loss and multiorgan mitochondrial disorder // Medicine (Baltimore). 2020 99(6):e18488. doi: 10.1097/ MD.000000000018488.
- 12. Guan M.X., Fischel-Ghodsian N., Attardi G. Biochemical Evidence for Nuclear Gene Involvement in Phenotype of Non-Syndromic Deafness Associated with Mitochondrial 12S RRNA Mutation // Hum Mol Genet. 1996. 5. 963-971. doi:10.1093/hmg/5.7.963.
- 13. Hamasaki K., Rando R.R. Specific Binding of Aminoglycosides to a Human RRNA Construct Based on a DNA Polymorphism Which Causes Aminoglycoside-Induced Deafness // Biochem-1997. 36. 12323-12328, doi:10.1021/ bi970962r.
- 14. Heterozygous SSBP1 start loss mutation co-segregates with hearing loss and the m.1555A>G mtDNA variant in a large multigenerational family / P.J. Kullar, A. Gomez-Duran, P.A. Gammage [et al.] // Brain. 2018. 141(1):55-62. doi: 10.1093/brain/awx295.
- 15. High prevalence of m.1555A>G in patients with hearing loss in the Baikal Lake region of Russia as a result of founder effect / T.V. Borisova, A.M. Cherdonova, V.G. Pshennikova [et al.] // Sci Rep. 2024. 14(1):15342. doi: 10.1038/ s41598-024-66254-z.
- 16. In Silico Model of mtDNA Mutations Effect on Secondary and 3D Structure of Mitochondrial rRNA and tRNA in Leber's Hereditary Optic Neuropathy / B. Rovcanin, J. Jancic, J. Samardzic [et al.] // Exp Eye Res. 2020. 201. 108277, doi:10.1016/j.exer.2020.108277.
- 17. Linkage of otosclerosis to a third locus (OTSC3) on human chromosome 6p21.3-22.3 / W. Chen, C.A. Campbell, G.E. Green [et al.] // J Med Genet. 2002. 39:473–477. https://doi. org/10.1136/jmg.39.7.473
- 18. Li X., Guan M.X. A human mitochondrial GTP binding protein related to tRNA modification may modulate phenotypic expression of the deafness-associated mitochondrial 12S rRNA mutation // Mol Cell Biol. 2002. 22(21):7701-11. doi: 10.1128/MCB.22.21.7701-7711.2002.
- 19. Localization of a gene for otosclerosis to chromosome 15q25-q26 / M.S. Tomek, M.R. Brown, S.R. Mani [et al.] // Hum Mol Genet. 1998. 7:285-290. https://doi.org/10.1093/hmg/7.2.285
- 20. Mitchell P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism // Nature. 1961 Jul 8;191:144-8. doi: 10.1038/191144a0.
- 21. Mitochondrial Gene Mutation Is a Significant Predisposing Factor in Aminoglycoside Oto-

- toxicity / N. Fischel-Ghodsian, T.R. Prezant, W.E. Chaltraw [et al.] // Am J Otolaryngol. 1997. 18. 173-178. doi:10.1016/s0196-0709(97)90078-8.
- 22. Mitochondrial Ribosomal RNA Gene Mutation in a Patient with Sporadic Aminoglycoside Ototoxicity // N. Fischel-Ghodsian, T.R. Prezant, X. Bu [et al.] // Am J Otolaryngol. 1993. 14. 399-403, doi:10.1016/0196-0709(93)90113-I.
- 23. Mitochondrial Deafness Alleles Confer Misreading of the Genetic Code / S.N. Hobbie, C.M. Bruell, S. Akshay [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. 2008. 105. 3244-3249. doi:10.1073/ pnas.0707265105.
- 24. Mitochondrial Ribosomal RNA Mutation Associated with Both Antibiotic-Induced and Non-Syndromic Deafness / T.R. Prezant, J.V. Agapian, M.C. Bohlman [et al.] // Nat Genet. 1993. 4. 289-294. doi:10.1038/ng0793-289.
- 25. Molecular Basis for Human Hypersensitivity to Aminoglycoside Antibiotics / T. Hutchin, I. Haworth, K. Higashi [et al.] //Nucleic Acids Res. 1993. 21, 4174-4179, doi:10.1093/ nar/21.18.4174
- 26. Mutation of foxl1 Results in Reduced Cartilage Markers in a Zebrafish Model of Otosclerosis / A. Hawkey-Noble, J.A. Pater, R. Kollipara [et al.] // Genes (Basel). 2022. 13(7):1107. doi: 10.3390/genes13071107.
- 27. Mutation in TRMU related to transfer RNA modification modulates the phenotypic expression of the deafness-associated mitochondrial 12S ribosomal RNA mutations / M.X. Guan, Q. Yan, X. Li, Y. Bykhovskaya [et al.] // American journal of human genetics. 2006. 79(2), 291-302. https://doi.org/10.1086/506389
- 28. Otosclerosis: etiopathogenesis and histopathology / S. Cureoglu, P.A. Schachern, A. Ferlito [et al.] // Am J Otolaryngol. 2006. 27:334-340. https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2005.11.001
- 29. Primer-BLAST: A Tool to Design Target-Specific Primers for Polymerase Chain Reaction / J. Ye, G. Coulouris G, I. Zaretskaya [et al.] // BMC Bioinformatics. 2012. 13, 134, doi:10.1186/1471-2105-13-134.
- 30. Ribosome. The Complete Structure of the 55S Mammalian Mitochondrial Ribosome / B.J. Greber, P. Bieri, M. Leibundgut [et al.] // Science. 2015. 348, 303-308, doi:10.1126/science. aaa3872.
- 31. Rich P.R, Maréchal A. The mitochondrial respiratory chain // Essays Biochem. 2010. 47:1-23. doi: 10.1042/bse0470001.
- 32. Sensorineural Hearing Loss in Patients With the m 1555A>G Mutation in the MTRNR1 Gene / J. Gallo-Terán, C. Salomón-Felechosa, R. González-Aguado [et al.] // Laryngoscope. 2024. doi: 10.1002/lary.31796.
- 33. Septo-optic dysplasia associated with a new mitochondrial cytochrome b mutation / M. Schuelke, H. Krude, B. Finckh [et al.] // Ann. Neurol. 2002. 51: 388-392.
- 34. The Genetic Landscape of Mitochondrial Diseases in Spain: A Nationwide Call / M. Bellusci, A.J. Paredes-Fuentes, E. Ruiz-Pesini [et al.] // Genes (Basel). 2021. 12. 1590. doi:10.3390/ genes12101590.
- 35. Thys M., Van Camp G. Genetics of otosclerosis // Otol Neurotol. 2009. 30:1021-1032. https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3181a86509
- 36. Thys M., Van Den Bogaert K., Iliadou V. A seventh locus for otosclerosis, OTSC7, maps to chromosome 6q13-16.1 // Eur J Hum Genet. 2007. 15:362-368. https://doi.org/10.1038/ sj.ejhg.5201761
- 37. Van Den Bogaert K., De Leenheer E.M., Chen W. A fifth locus for otosclerosis, OTSC5, maps to chromosome 3q22-24 // J Med Genet. 2004. 41:450-453. https://doi.org/10.1136/ jmg.2004.018671