

## Дискуссии

**Чернышев В.М., Воевода М.И., Стрельченко О.В., Мингазов И.Ф.**  
Сельское здравоохранение России. Состояние, проблемы, перспективы ..... 4

**Яргин С.В.**  
Переоценка медицинских последствий воздействия малых доз ионизирующего излучения ..... 15

## Обзоры

**Кузнецова Л.А., Басова Н.Е., Шпаков А.О.**  
Нейрональная NO-синтаза в патогенезе метаболического синдрома ..... 33

**Строкова Е.Л., Пахомова Н.Ю., Гусев А.Ф., Зайдман А.М.**  
Экспериментальные модели сколиоза на животных для понимания этиологии идиопатического сколиоза ..... 49

**Пахомова Н.Ю., Строкова Е.Л., Кожевников В.В., Гусев А.Ф., Зайдман А.М.**  
Врожденный вывих бедра – теории, этиологические и предрасполагающие факторы (факторы риска) ..... 62

## Оригинальные исследования

### Физиология

**Кумари М.Т., Раджасри Г., Чаганти Г., Нагарадж С.**  
Вариации морфологии щелей и долей легких населения штата Андхра-Прадеш Южной Индии (посмертное исследование) ..... 74

**Шахтшнейдер Е.В., Иваношук Д.Е., Воевода С.М., Рымар О.Д.**  
Результаты таргетного секвенирования генов *PRL*, *PRLR*, *PRLHR* у молодых женщин с гиперпролактинемией неопухолевого генеза ..... 79

### Медико-биологические науки

**Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Глушкова Т.В., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С.**  
Метод неинвазивной оценки структуры биопротеза клапана сердца ..... 87

### Клиническая медицина

**Джахагирдар Р.**  
Проспективное исследование клинического профиля и склонностей у лиц, совершивших суицидальную попытку ..... 96

**Ахмедов Т.А., Сагинбаев У.Р., Рукавишников С.А.**  
Метаболические изменения у людей пожилого возраста с саркопенией ..... 102

**Гасымзаде Г.Ш.**  
Компьютерная томография в оценке переломов костей таза у пациентов с сочетанными травмами ..... 107

### Профилактическая медицина

**Чанчаева Е.А., Лапин В.С.**  
Содержание кадмия и свинца в твердой и мелкодисперсной фазах снега и волосах населения Горного Алтая ..... 114

### Юбилей

Коненков Владимир Иосифович (к 75-летию со дня рождения) ..... 121

## Discussion

<b>Chernyshev V.M., Voevoda M.I., Strelchenko O.V., Mingazov I.F.</b> Rural healthcare of Russia. Status, problems, prospects .....	4
--	---

<b>Jargin S.V.</b> Overestimation of medical consequences of low-dose exposures to ionizing radiation .....	15
--	----

## Reviews

<b>Kuznetsova L.A., Basova N.E., Shpakov A.O.</b> Neuronal nitric oxide synthases in the pathogenesis of the metabolic syndrome .....	33
--	----

<b>Stroková E.L., Pakhomova N.Yu., Gusev A.F., Zaydman A.M.</b> Experimental animal models of scoliosis for understanding the etiology of idiopathic scoliosis .....	49
---	----

<b>Pakhomova N.Yu., Stroková E.L., Kozhevnikov V.V., Gusev A.F., Zaydman A.M.</b> Congenital dislocation of the hip – theories, etiological and predisposing factors (risk factors) .....	62
--	----

## Research articles

### Physiology

<b>Kumari M.T., Rajasree G., Chaganti G., Nagaraj S.</b> Variations in lung fissures and lobes morphology in population of Andhra Pradesh of South India (a cadaveric study) .....	74
--	----

<b>Shakhtshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Voevoda S.M., Rymar O.D.</b> Results of targeted sequencing of the <i>PRL</i> , <i>PRLR</i> , <i>PRLHR</i> genes in young women with non-tumor hyperprolactinemia .....	79
---	----

### Biomedical sciences

<b>Klyshnikov K.Yu., Ovcharenko E.A., Glushkova T.V., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash L.S.</b> Method for non-invasive assessment of the structure of a heart valve bioprosthesis .....	87
--	----

### Clinical medicine

<b>Jahagirdar R.</b> A prospective study on clinical profile and trend in suicide attempters .....	96
---	----

<b>Akhmedov T.A., Saginbaev U.R., Rukavishnikova S.A.</b> Metabolic changes in elderly people with sarcopenia .....	102
--	-----

<b>Gasimzade G.Sh.</b> Computed tomography in the assessment of pelvic bone fractures in patients with combined injuries .....	107
---	-----

### Preventive medicine

<b>Chanchaeva E.A., Lapin V.S.</b> The concentration of cadmium and lead in the solid and finely dispersed phases of snow and hair of the population of Gorny Altai .....	114
---	-----

### Anniversary

Konenkov Vladimir Iosifovich (on the occasion of his 75th birthday) .....	121
---	-----

## Сельское здравоохранение России. Состояние, проблемы, перспективы

В.М. Чернышев<sup>1,3</sup>, М.И. Воевода<sup>2</sup>, О.В. Стрельченко<sup>3</sup>, И.Ф. Мингазов<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>2</sup> ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины  
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

<sup>3</sup> Сибирский окружной медицинский центр ФМБА России  
630007, г. Новосибирск, ул. Каинская, 15

<sup>4</sup> Новосибирский НИИ гигиены Роспотребнадзора  
630108, г. Новосибирск, ул. Пархоменко, 7

### Резюме

Проводимые в последние три десятилетия преобразования отечественного здравоохранения не привели к планируемым результатам, а по некоторым направлениям последствия оказались негативными. Наиболее существенно пострадало сельское здравоохранение. Цель настоящей работы – на основе анализа ситуации, сложившейся в сельском здравоохранении страны, предложить меры по его совершенствованию. **Материал и методы.** Используются статистические данные Минздрава России, Росстата, ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения, а также данные по Сибирскому федеральному округу в 1990–2020 гг. Изучены научные публикации по рассматриваемой проблеме. **Результаты и их обсуждение.** Взятый в начале 90-х годов прошлого столетия курс на коммерциализацию медицины сохраняется. Так, за период с 2005 по 2018 г. в структуре медицинских кадров страны количество занятых в государственном секторе сократилось с 93,6 до 86,8 % (на 237 000), в то время как в частных медицинских организациях увеличилось в 2,3 раза. В 2020 г. уже 38,4 % медицинских организаций являлись частными. Наиболее существенные изменения произошли в сельском здравоохранении. Количество фельдшерско-акушерских пунктов сократилось на 21,1 %, обеспеченность койками в стационарах в 2 раза ниже, чем в среднем по стране, а врачами – в 3 раза меньше, чем в городах. В возрастной структуре доля докторов старше 60 лет увеличилась с 13,5 % (2017 г.) до 18,1 % (2020 г.). Реализация программ «Земский доктор» и «Земский фельдшер» не привела к росту обеспеченности сельской местности медицинскими работниками. Сегодня врачебная помощь территориально доступна только 49 % сельчан, для 40 % – труднодоступна, для 9 % – практически недоступна (2 % респондентов не смогли ответить на вопрос). Это привело к тому, что средняя продолжительность предстоящей жизни сельчан на 1,5 года меньше, чем у горожан, а общая смертность на 1,2 % больше, чем в среднем по стране. **Заключение.** Проблема доступности медицинской помощи сельскому населению в последние три десятилетия обострилась. Реализуемые программы, направленные на повышение ее доступности и качества, в том числе жителям села, не привели к значимому положительному результату.

**Ключевые слова:** преобразования, организация медицинской помощи, здравоохранение, сельское население.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Чернышев В.М., e-mail: chernyshevladimir@yandex.ru

**Для цитирования:** Чернышев В.М., Воевода М.И., Стрельченко О.В., Мингазов И.Ф. Сельское здравоохранение России. Состояние, проблемы, перспективы. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2022;42(4):4–14. doi:10.18699/SSMJ20220401

## Rural healthcare of Russia. Status, problems, prospects

V.M. Chernyshev<sup>1,3</sup>, M.I. Voevoda<sup>2</sup>, O.V. Strelchenko<sup>3</sup>, I.F. Mingazov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

<sup>2</sup> Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine  
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

<sup>3</sup> Siberian District Medical Center of the FMBA of Russia  
630007, Novosibirsk, Kainskaya str., 15

<sup>4</sup> Novosibirsk Research Institute of Hygiene of Rospotrebnadzor  
630108, Novosibirsk, Parkhomenko str., 7

### Abstract

The transformations of domestic healthcare carried out in the last three decades have not led to the planned results, and in some areas the consequences have turned out to be negative. Rural healthcare suffered the most significantly. The aim of the study was based on the analysis of the situation in the rural health care of the country to propose measures to improve it. **Material and methods.** The statistical data of the Ministry of Health of Russia, Rosstat, Central Research Institute of Organization and Informatization of Healthcare, as well as data on the Siberian Federal District for the period from 1990 to 2020 were used. Scientific publications on the problem under consideration have been studied. **Results and their discussion.** The course taken in the early 90s of the last century towards the commercialization of medicine remains. So for the period from 2005 to 2018 in the structure of the country's medical personnel, the number of people employed in the public sector decreased from 93.6 to 86.8 % (by 237 000), whereas in private medical organizations it increased by 2.3 times. In 2020, 38.4 % of medical organizations were already private. The most significant changes have occurred in rural healthcare. The number of paramedic and obstetric stations decreased by 21.1 %, the provision of beds in hospitals is 2 times lower than the national average, and doctors are 3 times fewer than in cities. In the age structure, the share of doctors over the age of 60 increased from 13.5 % (2017) to 18.1 % (2020). The implementation of the programs "Zemsky Doctor" and "Zemsky paramedic" did not lead to an increase in the provision of medical workers in rural areas. Today, medical care is geographically available only to 49 % of villagers, for 40 % it is difficult to access, and 9 % is practically inaccessible (2 % of respondents could not answer the question). This has led to the fact that the average life expectancy of the villagers is 1.5 years lower than that of the townspeople, and the total mortality is 1.2 % higher than the national average. **Conclusion.** The problem of accessibility of medical care to the rural population has worsened in the last three decades. The implemented programs aimed at improving its accessibility and quality, including for rural residents, have not led to a significant positive result.

**Key words:** transformation, organization, medical care, healthcare, population, rural.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Chernyshev V.M., e-mail: chernyshevladimir@yandex.ru

**Citation:** Chernyshev V.M., Voevoda M.I., Strelchenko O.V., Mingazov I.F. Rural healthcare of Russia. Status, problems, prospects. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(4):4–14. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220401

*Как бы ни хороша была стратегия, но лишние  
время от времени посмотреть и на то, какие она  
приносит результаты.*

Уинстон Черчилль

Проводимые в последние три десятилетия преобразования отечественного здравоохранения предусматривали в конечном счете повышение доступности и качества медицинской помощи населению. Сегодня очевидно, что к планируемым результатам они не привели, а по некоторым направлениям были получены негативные

последствия. По мнению многих организаторов здравоохранения, это явилось следствием недостаточной научной обоснованности принимаемых мер, а нередко и недостатком финансовых средств для их реализации. Наиболее существенно пострадало сельское здравоохранение, в котором во все времена хватало проблем.

Россия с 1990-х годов взяла курс на коммерциализацию медицины. Сложилась модель, в которой перемешаны фрагменты бюджетной, страховой и рыночной систем. Это повлекло

**Таблица 1.** Динамика численности врачей, среднего медицинского персонала и коек в России**Table 1.** Dynamics of the number of doctors, nursing staff and beds in Russia

Специалисты	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018	2019
Занятые в здравоохранении, тыс. чел.	3639	3713	3734	3607	3692	3630	3633	3521	3589	3570
Врачи, тыс. чел.	694	654	680	690	716	673	681	697	704	715
в системе МЗ РФ	602	566	609	608	626	544	544	548	549	552
в негосударственном секторе	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	68	76	81	87
Средний медперсонал, тыс. чел.	1844	1629	1564	1530	1509	1550	1538	1525	1491	1491
в системе МЗ РФ	1478	Н.д.	1397	1351	1328	1310	1292	1266	1266	1259
в негосударственном секторе	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	148	154	172	171	177
Младший медперсонал (государственный сектор), тыс. чел.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	599	547	424	287	265
Коек, тыс. ед.	2038	1851	1672	1575	1340	1222	1197	1183	1152	1124

**Примечание:** Н.д. – нет данных.

серьезные изменения в структуре отечественного здравоохранения и медицинских кадров страны. Количество занятых в государственном секторе сократилось с 93,6 до 86,8 % (на 237 000), а в частных медицинских организациях (МО) увеличилось в 2,3 раза (табл. 1). В 2010 г. в частном секторе трудилось 5 % медработников, в 2018 г. – уже 11 % из числа занятых в здравоохранении страны. В 2019 г. в негосударственном секторе работало 29 % всех стоматологов, 31 % гастроэнтерологов, половина мануальных терапевтов. В 2020 г. уже 38,4 % МО являлись частными [1, 2].

Численность медицинских работников, занятых в здравоохранении в 2018 г., по сравнению с 1990 г. сократилось на 1,4 %, в государственном секторе врачей в 2019 г. стало меньше на 8,3 %, а специалистов со средним медицинским образованием – на 14,8 % (табл. 1). При этом количество заболевших в течение года за этот же период уве-

личилось с 96 до 115 млн человек, т.е. на 16,5 %, а на одного врача – со 160 до 208 человек (на 30 %). Еще существенней изменилась нагрузка на 1 койку в стационарах с круглосуточным пребыванием: с 47 до 102 человек, т.е. на 117 %, а уровень летальности вырос на 53,8 % (табл. 2). В определенной степени это обусловлено старением населения, а также тем, что госпитализировать стали более тяжелый контингент. Вместе с тем, вероятно, сказалась и возросшая нагрузка на персонал. К сожалению, глубокого анализа такой динамики очень важного показателя авторы статьи не встретили.

В России дефицит врачей первичного звена в поликлиниках, наиважнейшей задачей которых является профилактика, наиболее выражен. Доля участковых в общей численности российских врачей не превышает 13 %, в то время как в Канаде и Франции их почти половина (по 48 %), в

**Таблица 2.** Некоторые показатели, характеризующие состояние здоровья населения и деятельность здравоохранения России (1990–2019 гг.)**Table 2.** Some indicators characterizing the health status of the population and the health care activities of Russia (1990–2019)

Показатель	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018	2019	Δ
Заболевшие, млн чел.	96	100	106	106	111	114	115	114	115	115	119,8
Заболевших на 1 врача, чел.	160	177	175	174	178	201	212	209	209	208	130,0
Заболевших на 1 койку, чел.	47	54	64	67	83	93	96	97	100	102	217,0
Летальность, %*	Н.д.	Н.д.	1,3	1,4	1,5	1,7	1,8	1,8	1,9	2,0	153,8**

**Примечание:** Н.д. – нет данных; Δ – доля показателя (%) от величины в 1990 г.; \* – среди выбывших из больницы (в подчинении Минздрава РФ); \*\* – доля показателя (%) от величины в 2000 г.

странах Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) – в среднем треть. Из-за дефицита врачей первичного звена их нагрузка зачастую в 1,5–2 раза превышает нормативную. Естественно, при этом очень трудно обеспечить как доступность, так и качество медицинской помощи, тем более уделять должное внимание первичной медицинской профилактике. Проблема кадрового дефицита особенно актуальна для сельского здравоохранения. В России в сельской местности обеспеченность врачами составляет лишь 13,6 в расчете на 10 000 жителей, а в городах – более 45,0.

Принятие и реализация государственных программ «Земский доктор» и «Земский фельдшер» не дали ожидаемого результата. За период 2012–2017 гг. фактическая численность участников программы врачей составила 28 968 человек, в то время как их общее количество в сельских МО увеличилось всего на 6955 человек, а в Сибирском федеральном округе (СФО) даже сократилось на 318 человек. Причин тому несколько, одна из них в том, что свыше 26 % врачей, работающих на селе, это лица пенсионного возраста, и выход их на заслуженный отдых не удается компенсировать специалистами, привлекаемыми для работы в сельских МО; в определенной степени еще и в том, что некоторые специалисты отказались работать в сельской местности и вернули полученные суммы, однако официальные данные об этом отсутствуют.

Подтверждением того, что принимаемые Правительством меры недостаточно научно обоснованы, а при их формировании не используется прогнозирование и не изучается мнение тех, на кого они рассчитаны, является расширение действия Программ «Земский доктор» и «Земский фельдшер» на города с населением до 50 тыс. человек. Это обусловило уменьшение общего числа врачей, работающих непосредственно в сельской местности, на 2 % (с 14,9 до 14,6 на 10 тыс. населения), а средним медицинским персоналом – на 2,1 % (с 53,4 до 52,3 на 10 тыс. населения) [3].

Дефицит и перегруженность врачей первичного звена особенно остро ощущаются на фоне сокращения коечного фонда. Как следует из данных Росстата, по сравнению с 1990 г. число больничных коек уменьшилось с 2,03 до 1,1 млн, т.е. со 130 до 80 на 10 000 человек). Изменения существенные, но совершенно необходимые, так как коек по сравнению с европейскими странами было много. Экономичнее становилось лечить больных на дому, причем с таким же результатом, но если на Западе сначала усиливали амбулаторное звено, после чего часть коек в стационарах становились невостребованными, то у нас сде-

тали ровно наоборот: сначала сократили число коек [1]. Не был учтен не только зарубежный, но и отечественный опыт, полученный в ходе проведения эксперимента по изменению порядка финансирования МО, который был назван «новым хозяйственным механизмом» и был основан на подушном финансировании территориальных поликлиник и наделяния их функцией полного фондодержания. У сотрудников этих учреждений появилась заинтересованность в неформальном отношении к проведению профилактических мероприятий, более активном внедрении стационар-замещающих технологий, что обеспечивало более экономное использование финансовых средств, позволило укрепить материально-техническую базу МО и повысить зарплату персоналу. В результате часть коечного фонда в стационарах с круглосуточным пребыванием оказалась невостребованной и была сокращена без ущерба для госпитализации всех нуждающихся.

В новейшей истории России, начиная с 1997 г. до настоящего времени, реализовано и реализуется не менее шести всевозможных государственных (федеральных) программ, проектов, концепций по совершенствованию организации оказания медицинской помощи населению, но, как отмечает академик РАН А.Г. Аганбегян, значительная часть показателей осталась недостигнутой. Смертность среди людей трудоспособного возраста в 2019 г. должна была составить 437 на 100 000 человек, а фактически по данным Росстата была 470 на 100 000 населения соответствующего возраста. Не удалось снизить смертность от онкологических заболеваний, инфарктов, инсультов, повысить обеспеченность врачами и средним медперсоналом, прежде всего в участковой службе и в сельской местности. Показатели нацпроектов зачастую не выполняются потому, что государство выделяет недостаточно средств, либо они тратятся не очень эффективно. Программы часто существуют сами по себе, а организация и механизмы их реализации слабые [1].

В ежегодном докладе Всемирный банк назвал расходы России на здравоохранение неэффективными, так как основная ставка делается на специализированную и высокотехнологичную помощь, а не на улучшение здоровья населения через укрепление первичного звена. Текущий уровень государственных расходов на здравоохранение в России (3,3 % ВВП в 2018 г., 3,2 % – в 2019 г.) значительно отстает от средних показателей по странам ЕЭС (7,2 % ВВП) и ОЭСР (6,5 % ВВП) [4].

Недостаток финансирования приводит и к дефициту кадров, повышенной нагрузке на медиков и, самое главное, неравенству в доступе к качественной охране здоровья населения в разных

Таблица 3. Некоторые показатели, характеризующие здоровье населения России (1990–2019 гг.)

Table 3. Some indicators characterizing the health of the population in Russia (1990–2019)

Год	Общая смертность на 1000 населения				Средняя продолжительность предстоящей жизни (лет)		
	РФ	Село	Город	Δ2	РФ	Село	Δ3
1990	11,2	13,2	10,5	125,7	69,19	67,97	101,8
2000	15,3	17,1	14,6	117,1	65,34	64,34	101,6
2010	14,2	16,1	13,5	119,3	68,94	66,92	103,0
2019	12,3	13,1	11,9	110,1	73,40	72,21	101,6
Δ1	109,8	99,2	113,3		106,1	106,2	

Примечание: Δ1 – доля показателя (%) от величины в 1990 г.; Δ2 – доля показателя в селе (%) от величины в городе; Δ3 – доля показателя в селе (%) от величины в РФ.

регионах. Чем беднее регион, тем сложнее получить бесплатную медицинскую помощь и меньше возможностей решить проблему, обратившись в частные клиники [1].

На фоне общих для отрасли проблем особого внимания заслуживает организация медицинской помощи сельскому населению, которая пострадала наиболее существенно.

Разрушение сельскохозяйственной инфраструктуры, изменение видов хозяйственных связей, существовавших ранее между различными территориями, привели к высокой безработице на селе, снижению жизненного уровня, деформации социальной структуры населения, росту численности социально дезадаптированной популяции. Все эти неблагоприятные факторы обострили ситуацию с доступностью сельской медицины. По данным анкетирования, проведенного А.А. Калининской и др. [5], сегодня врачебная помощь территориально доступна только 49 % селян, для 40 % – труднодоступна, 9 % – практически недоступна (2 % респондентов не смогли ответить на вопрос), это обуславливает плохое состояние здоровья сельского населения и стойкую тенденцию к его ухудшению [6].

Общая заболеваемость населения растет, но у селян она постоянно ниже, чем у горожан. В 2019 г. она составила 124 539,4 на 100 000 населения в селе, в то время как в городе достигла 164 881,4 (табл. 3). Следует предположить, что приведенные цифры не отражают действительность, скорее всего это обусловлено меньшей доступностью медицинской помощи в сельской местности. Более объективны другие показатели, указывающие на то, что здоровье у проживающих в сельской местности хуже, чем у жителей городов. Средняя продолжительность предстоящей жизни у проживающих в сельской местности короче, чем у городского населения, в 1990 г. разница составляла 1,22 года, а в 2019 – 1,19 (см. табл. 3). Более существенна разница в показателях общей

смертности населения, которая в сельской местности была на 2,5 на 1000 населения выше, чем у жителей городов, и только в 2019 г. она сократилась более чем в 2 раза, до 1,2 (см. табл. 3) [7].

Еще в 1990-е годы в Российской Федерации произошла существенная деформация системы сельского здравоохранения. Резко сократилось финансирование, были закрыты многие сельские больницы и фельдшерско-акушерские пункты (ФАП), осложнилась проблема медицинских кадров. Число ФАП с 43,1 тыс. (2005 г.) уменьшилось до 34,0 тыс. (2016 г.), т.е. на 21,1 %, 17,5 тыс. сельских населенных пунктов вообще не имеют учреждений здравоохранения [7].

Главной и отличительной особенностью системы организации МО сельского населения в СССР была ее этапность, когда лечебно-профилактическая помощь жителям села оказывалась от ФАП до областной больницы. Сущность такой организации заключалась в том, что на каждом из этапов пациенты получали медицинскую помощь, которая не могла быть обеспечена на предыдущем. В результате реформирования отрасли последовательность оказалась нарушенной из-за выпадения отдельных «медицинских звеньев». На сегодняшний день сельскую медицину кратко можно охарактеризовать как ограниченно доступную и низкоэффективную в силу ряда нерешенных проблем. С каждым годом становится все острее проблема несопоставимости уровня сельской и городской доступности медицинского обслуживания [4, 8, 9].

Изменения, подтверждающие несостоятельность мер, принимаемых государством по совершенствованию сельского здравоохранения, очевидны на примере СФО. Только за последние 5 лет произошли существенные перемены в кадровом обеспечении его сельского здравоохранения (табл. 4). За период с 2016 по 2020 г. обеспеченность врачами сократилась с 15,1 до 13,5 в расчете на 10 000 населения, т.е. на 10,6 %.

Таблица 4. Обеспеченность медицинским персоналом сельского здравоохранения СФО (2016–2020 гг.)

Table 4. Provision of medical personnel for rural healthcare in the Siberian federal district (2016–2020)

Показатель	2016	2017	2018*	2019	2020
Врачи					
Всего	7898	7914	6364	6105	5965
Обеспеченность на 10 000 населения	15,1	15,1	14,3	13,8	13,5
Укомплектованность физическими лицами, %	Н.д.	64,0	60,9	59,2	56,0
В возрасте старше 61 года, %	Н.д.	13,5	12,7	17,2	18,1
Средний медицинский персонал					
Всего	30982	30336	25064	24437	23877
Обеспеченность на 10 000 населения	59,1	58,6	56,3	55,4	54,2
Укомплектованность физическими лицами, %	Н.д.	77,0	76,0	75,6	72,7
В возрасте старше 61 года, %	Н.д.	7,7	9,1	11,4	12,2

Примечание: Н.д. – нет данных; \* – в 2018 г. из состава СФО вышли Республика Бурятия и Забайкальский край [10].

В возрастной структуре более чем на треть (с 13,5 до 18,1 %) увеличилась доля докторов в возрасте старше 60 лет.

Аналогичная динамика и у специалистов со средним медицинским образованием (см. табл. 4). За указанный период обеспеченность ими сократилась с 59,1 до 54,2 в расчете на 10 000 населения, т.е. на 8,3 %. Укомплектованность физическими лицами снизилась с 77,0 до 72,7 %. За этот же период доля сотрудников в возрасте старше 60 лет увеличилась с 7,7 до 12,2 %, т.е. более чем в 1,5 раза. Частично это обусловлено реформой пенсионной системы, но сам факт постарения медицинских работников, занятых в сельском здравоохранении, заслуживает самого пристального внимания [11].

Дефицит «узких» специалистов в сельских МО ведет к тому, что на прием к ним записываются за 1–1,5 месяца, в связи с чем возрастает роль платных медицинских услуг. Однако не все могут их себе позволить, учитывая, что в сельской местности мало рабочих мест и низкая заработная плата, а самих платных медицинских услуг в селе предоставляется гораздо меньше, чем в городах. Низкая заработная плата не позволяет медицинским работникам работать только в одном месте, и они вынуждены подрабатывать нередко в платных поликлиниках. Таким образом, государство данной реформой подталкивает значительную часть населения в частную платную медицину. Тут кроется и еще одна проблема – это переход квалифицированных кадров из государственного здравоохранения в частный сектор, в том числе в частные учреждения здравоохранения других стран [10].

Реструктуризация стационаров в селе тоже не лучшим образом отразилась на состоянии службы, но несмотря на это, процесс «оптимизации» продолжается. Инициаторы ее стремятся сделать

все в отрасли по европейским меркам, зачастую без учета основных особенностей нашей страны, одной из которых является низкая плотность населения, которая в России составляет 8,54 человека на 1 км<sup>2</sup> (на Чукотке – 0,07 человека/км<sup>2</sup>), в то время как в зарубежной Европе она равна 100 человек/км<sup>2</sup> (от 16 в Норвегии до 406 в Голландии). В среднем в мире этот показатель (численность людей, деленное на площадь суши) равен 52 чел/км<sup>2</sup>.

В 2020 г. обеспеченность койками в стационарах с круглосуточным пребыванием в сельских МО была почти в 2 раза меньше, чем в среднем по стране (соответственно 42,7 и 80,0 на 10 000 населения); по сравнению с 2005 г. уменьшились уровень и без того низкой госпитализации (соответственно 6,4 и 6,7 на 100 сельских жителей), количество участковых больниц (соответственно 29 и 2631) и коек в них (соответственно 900 и 62,3 тыс.).

Недостаток или отсутствие ФАП и врачей общей практики сочетается еще с одним видом неравенства – невозможностью приобретения лекарственных средств. В этих медицинских структурах не только предоставлялась медицинская помощь, на их базе существовали аптечные пункты, позволяющие жителям приобрести необходимые лекарства. В ряде малочисленных и отдаленных населенных пунктов нет ни одной аптечной организации, и вопрос лекарственного обеспечения сельских жителей является одним из самых болезненных. Процессы реформирования и модернизации здравоохранения повлекли за собой снижение качества и доступности медицинской помощи, отсутствие или текучесть профессиональных кадров. Неэффективность организационно-функциональной системы управления здравоохранения, удаленность районных (городских) медицинских центров от населенно-

го пункта, зачастую недостаточная техническая оснащённость сельских медицинских учреждений, отчужденность значительной части сельских жителей от системы платных услуг подтверждаются ухудшающейся медико-демографической ситуацией, высоким уровнем смертности именно в сельской местности, ростом числа болезней системы кровообращения и т. д. [8, 9, 12].

В связи с систематическим недофинансированием отрасли продолжает ухудшаться материальная база сельского здравоохранения. В 2019 г. по сравнению с 2018 г. доля зданий, находящихся в аварийном состоянии, увеличилась с 2,27 до 4,93 %, а требующих капитального ремонта – с 9,1 до 15 %.

На сегодняшний день сельскую медицину кратко можно охарактеризовать как ограниченно доступную и низкоэффективную в силу ряда нерешенных проблем. С каждым годом становится все существенней несопоставимость уровня доступности медицинской помощи для жителей сельской местности и горожан [4]. Это нашло отражение в изменившемся в последнее время мнении населения и оценке им состояния отечественного здравоохранения, которое считают самой важной проблемой 34 % жителей России, как показал опрос IPSOS (сентябрь 2018 г.). Тогда лишь 17 % опрошенных сказали, что имеют доступ к лучшей медпомощи (в мире таковых в среднем существенно больше – 45 %), 27 % сообщили, что получают ее в необходимом объеме. При этом трое из четырех жителей нашей страны заявили, что не имеют доступа к качественному здравоохранению. Данные IPSOS коррелируют с проведенными в сентябре 2020 г. опросами фонда «Общественное мнение»: 49 % уверены, что дела в медицине обстоят плохо, полностью довольны нашей медициной только 10 %. Любопытно, что, по данным Центрального статистического управления СССР, в 1989 г. лишь 10 % населения высказывали недовольство качеством медицины [1].

К основным причинам неудовлетворенности медицинской помощи на селе опрошенные относят несоответствие графика приема врача с графиком рабочего времени (39,2 %), невозможность попасть на прием в выходные дни (22 %), отсутствие приема после 15 часов (15,3 %), недостаточную обеспеченность районных поликлиник врачами – «узкими» специалистами (от 18,5 до 59,8 %, в зависимости от региона), высокую стоимость лекарств (67,1 %), недостаточное количество хорошо оснащенных поликлиник, больниц, станций скорой медицинской помощи (43,8 %), увеличение объема платных услуг (34,5 %), отсутствие правовой защиты пациента (15,5 %), невысокую квалификацию медицинско-

го персонала (13,2 %), недоброжелательное и невнимательное отношение медицинского персонала (10,6 %), 4,5 % не доверяют врачам [13].

Исходя из вышеизложенных проблем в организации медицинской помощи селянам, необходимо принятие мер по сохранению сельского здравоохранения, обеспечения жителей села необходимым объемом медицинской помощи, приближение его к потребителям.

Анализ международного и отечественного опыта показывает, что организация медицинской помощи сельскому населению должна реализовываться в рамках комплексных программ, в которых следует учитывать риски со стороны внешней среды, особенности развития региона и стратегические направления административных реформ. Формирование и реализация совместных, федеральных и региональных программ требуют соблюдения единства в решении проблем. При планировании коечной мощности МО вне пределов крупных городов нередко не учитываются особенности расселения на определенной территории, половозрастного состава населения, структуры заболеваемости, этапности при организации медицинской помощи, что порождает структурные диспропорции, влияющие на ее доступность для населения и качество [6].

Сельское население по состоянию на 01.01.2021 составляет 25,44 % населения страны (более 37 млн человек), в четверти субъектов Российской Федерации – 40 % населения. Продолжается процесс измельчания сельских поселений, увеличивается дефицит медицинских работников, проблема доступности медицинской помощи сельскому населению в последнее десятилетие обостряется, и пока она не приняла необратимый характер, необходимо принятие мер по ее решению.

Основными направлениями развития здравоохранения в сельской местности в настоящее время является обеспечение медицинскими кадрами и совершенствование организации медицинской помощи населению с учетом сохраняющихся особенностей нашей страны. Это прежде всего малое количество обслуживаемого населения, проживающего на достаточно большой территории; неравномерный характер расселения сельских жителей; отсутствие у населения сельского района возможности полной реализации права выбора как врача, так и медицинского учреждения. Сохраняется и даже продолжает увеличиваться дефицит врачей первичного звена, врачей и средних медицинских работников, подготовленных к проведению целевой профилактики, слабая лечебно-диагностическая база, низкий уровень диагностики и лечения больных. Поло-

жение усугубляют низкая материально-техническая оснащенность, невысокий уровень развития информационных технологий, дефицит санитарного транспорта, часть учреждений не телефонизирована. Существенное влияние на своевременность оказания медицинской помощи оказывают неудовлетворительное состояние транспортных коммуникаций и большой радиус обслуживания населенных пунктов, преобладание среди сельских жителей пенсионеров и др. [13].

Наиболее актуальной для сельского здравоохранения остается кадровая проблема. Отсутствие потенциально необходимого числа и оптимального структурного состава высококвалифицированных врачей и средних медицинских работников не позволяет обеспечить население востребованной равнодоступной и качественной медицинской помощью, независимо от места проживания [14, 15].

Вместе с тем, как уже отмечалось выше, в последние 20–25 лет проблема кадрового обеспечения в государственном секторе здравоохранения не только сохраняется, но становится все более ощутимой, прежде всего в сельской местности, и имеет достаточно стабильный характер. По оценкам экспертов, кроме естественной убыли в связи с выходом специалистов на пенсию, эти цифры свидетельствуют о масштабе сокращения самих медицинских организаций, снижении привлекательности работы в государственном здравоохранении и переходе части врачей в частные МО, отказе от распределения выпускников медицинских учебных заведений после их окончания.

С переходом к рыночным отношениям сложившаяся десятилетиями старая система подготовки и насыщения здравоохранения кадрами уже давно не работает, а новая не создана. А лозунг «кадры решают все» по-прежнему актуален. Конечно, одна из важнейших причин «кадрового голода» – это то, что государство, тратя огромные деньги на подготовку медицинских работников, лишило себя права распоряжаться ими после окончания медицинского учебного заведения [9].

Не способствует решению кадровой проблемы и пассивность медицинских организаций, недостаточная активность их в организации профориентации совместно с общеобразовательными организациями. Анализ деятельности сельских школ и МО в трех сибирских субъектах РФ (Республика Хакасия, Алтайский край и Новосибирская область) свидетельствует о том, что, несмотря на существующие проблемы с обеспеченностью медицинскими работниками сельских лечебных учреждений, работа по профориентации в сельской местности практически не организована. Специализированные медицинские классы функцио-

нируют менее чем в 1 % школ, кружки по изучению основ медицинских знаний имеются лишь в 3,1 % общеобразовательных организаций, только в 4,1 % школ проводятся встречи медицинских работников со школьниками. Менее чем в 20 % общеобразовательных организаций осуществляется дополнительная подготовка выпускников, изъявивших желание поступать в медицинские учебные заведения. Вместе с тем многолетний опыт свидетельствует о том, что школьники, направленные на учебу и вернувшиеся в родные края после ее окончания, в большинстве своем остаются там надолго или навсегда [15].

Очевидно, что возврат к распределению выпускников медицинских учебных заведений после их окончания тоже не в состоянии решить кадровую проблему, потому что часть специалистов покидает места распределения в связи с отсутствием необходимых условий для проживания и работы. В связи с этим обязательным условием для региональных и муниципальных органов власти должно стать создание благоприятных условий для жизни и работы молодым специалистам. Руководители указанных органов власти должны нести ответственность за дефицит медицинских кадров, но это никак не отражено в указе Президента о новых критериях оценки эффективности работы глав регионов. В него включено много пунктов, которые скорее определяют направления их деятельности и носят слишком общий характер, а расчет этих критериев требует либо проведения специальных исследований, либо социологических опросов, а вот обеспеченности региона «бюджетниками», т.е. медицинскими работниками, учителями, работниками культуры, среди критериев нет. Именно этот показатель напрямую зависит от глав администраций субъектов РФ и муниципальных образований. Это и организация профориентации, направление на учебу в высшие и средние специальные учебные заведения, и создание благоприятных условий для молодых специалистов, приехавших на работу в регион. Главы администраций субъектов РФ или муниципального образования должны нести ответственность за неукомплектованность соответствующих учреждений специалистами.

Кроме решения кадрового вопроса необходимы и серьезные изменения в сложившемся порядке оказания медицинской помощи жителям села. Нужны достаточно радикальные изменения в организации оказания медицинской помощи населению и управлении отраслью. По мнению академика РАН А.Г. Аганбегяна, управление должно быть более централизованным: в государственном секторе здравоохранения — директивные

методы, а в частном – индикативные (рекомендательные). Необходимо пересмотреть принципы и переломить тенденцию коммерциализации здравоохранения, считает профессор ВШЭ В.В. Власов: «Медицина будущего – это система бесплатная в точке доступа». Акцент должен быть сделан на предупреждении и профилактике заболеваний, а для этого нужен легкий свободный доступ к первичному звену, в частности к своему семейному (участковому) врачу [1, 8].

Особого внимания заслуживает диспансеризация населения, позволяющая контролировать состояние здоровья людей, выявлять заболевания на ранних стадиях и оказывать при этом эффективную помощь. Вместе с тем полноценное проведение ее в сельской местности осложнено рядом факторов: бездорожье, удаленность от медицинских организаций, дефицит медицинских работников, недостаточная оснащенность учреждений здравоохранения и др. В связи с этим традиционный порядок проведения профилактических медицинских осмотров следует заменить на скрининг.

Опыт других стран, да и отечественный, показывает, что эффективность полноценного скрининга по выявлению заболеваний не ниже эффективности традиционных профилактических медицинских осмотров, при этом высвобождается достаточно много времени у медицинских работников. Основное назначение скрининга – это выявление отклонений в состоянии здоровья у пациентов, которые и будут подвергнуты исследованиям, им понадобятся консультации, но это будут далеко не все, кто должен проходить профилактические медицинские осмотры ежегодно. Скрининг могут проводить специалисты со средним медицинским образованием и даже лица, не имеющие его, так как от них лишь требуется знание того, как правильно заполнить анкету и ввести данные в компьютер. Более того, заполнение анкет можно осуществлять дистанционно с использованием современных технических возможностей (телемедицина, скайп и др.) или просто по телефону. Это удобно диспансеризуемым, которые смогут заполнить анкеты, не выходя из дома, частично освободит от этой работы участковую и диагностическую службы, которые станут заниматься только лицами, у которых обнаружены отклонения в здоровье.

В связи с вышеизложенным, наверное, будет правильным возврат к здравоохранению, основанному на принципах, заложенных Н.А. Семашко много лет назад и на которых основано оказание медицинской помощи гражданам в немалом количестве стран мира: бесплатность и общедоступность медицинской помощи, профилактика

заболеваний, санитарная грамотность населения, государственный характер здравоохранения, единство медицинской науки и практики. Возврат будет безболезненным для населения, «пострадают» только сотрудники страховых медицинских организаций, впрочем, они смогут активнее заниматься добровольным медицинским страхованием, спрос на которое будет расти по мере роста благосостояния народа, либо заняться врачебной практикой.

## **Заключение**

Проблема доступности медицинской помощи сельскому населению после введения в стране обязательного медицинского страхования обострилась. Ее обуславливают две группы основных факторов: одна связана с особенностями расселения на определенной территории, транспортной доступностью, своеобразием сельского быта, другая – с особенностями организации медицинской помощи, обусловленными недостаточным ресурсным обеспечением организаций здравоохранения. Реализуемые в последние десятилетия программы, направленные на повышение доступности и качества медицинской помощи, не привели к значимому положительному результату. В связи с этим вновь планируемыми программами должны быть научно обоснованы, достаточно профинансированы, а лица, подготовившие и обеспечивающие реализацию этих программ, должны нести ответственность в случае их невыполнения.

## **Список литературы**

1. Соколов А. Деньги не лечат: к чему ведет реформа здравоохранения. Режим доступа: <https://www.vedomosti.ru/society/articles/2020/10/14/843300-dengi-lechat>
2. Здравоохранение в России. 2021: Стат. сб. М.: Росстат, 2021. 171 с.
3. Об итогах работы Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2018 году и задачах на 2019 год. Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/044/284/original/Доклад\\_об\\_итогах\\_работы\\_Министерства\\_здравоохранения\\_Российской\\_Федерации\\_в\\_2018\\_году\\_и\\_задачах\\_на\\_2019\\_год.pdf?1555703257](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/044/284/original/Доклад_об_итогах_работы_Министерства_здравоохранения_Российской_Федерации_в_2018_году_и_задачах_на_2019_год.pdf?1555703257)
4. Полухина М.Г. Формирование доступности медицинского обслуживания на селе как ключевого элемента устойчивого развития. *Национальные интересы: приоритеты и безопасность*. 2020; 382(1):162–185. doi: 10.24891/ni.16.1.162
5. Калининская А.А., Маликова Л.М. Проблемы и пути реформирования здравоохранения

села. Социальные аспекты здоровья населения. 2015;44(4):3.

6. Ермолаева О.В., Еругина М.В., Кром И.Л., Ковалев Е.П., Бочкарева Г.Н. Современные проблемы организации медицинской помощи сельскому населению. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2016; (5):76.

7. Сельское здравоохранение России в 2019 году: Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава РФ, 2020. 83 с.

8. Власов С.Д. Сельское здравоохранение на рубеже XX–XXI веков. *Вестник Саратовского государственного социально-экономического университета.* 2013;45(1):117–120.

9. Хасанов Ф.З. Проблемы реформирования и оптимизации здравоохранения в сельской местности. *Актуальные проблемы государства и общества в области обеспечения прав и свобод человека и гражданина.* 2017;(1):118–121.

10. Стрельченко О.В., Чернышев В.М., Мингазов И.Ф. Основные показатели здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2018 году. Сборник статистических и аналитических материалов. Вып. 18. Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2019. 277 с.

11. Стрельченко О.В., Чернышев В.М., Мингазов И.Ф. Основные показатели здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2020 году. Сборник статистических и аналитических материалов. Вып. 20. Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2021. 256 с.

12. Колесников А.В. Здравоохранение в сельской местности. *Вестник сельского развития и социальной политики.* 2019;3(23):30–37.

13. Шаманова Л.В., Маслаускене Т.П. Проблемы медицинской помощи сельскому населению. *Сиб. мед. ж. (Иркутск).* 2010;97(6):19–24.

14. Щепин В.О. Обеспеченность населения Российской Федерации основным кадровым ресурсом государственной системы здравоохранения. *Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и ист. мед.* 2013;(6):24–28.

15. Чернышев В.М., Воевода М.И., Айзман Р.И., Юданов А.В., Стрельченко О.В., Домахина С.В. Профорентация как приоритетное направление в решении кадровой проблемы в здравоохранении. *Сиб. науч. мед. ж.* 2021;(1):130–139. doi 10.18699/SSMJ20210114

## References

1. Sokolov A. Money does not cure: what the healthcare reform leads to. Available at: <http://www.demoscope.ru/weekly/2020/0875> [In Russian].

2. Healthcare in Russia. 2021: Statistical compendium. Moscow: Rosstat, 2021. 171 p. [In Russian].

3. On the results of the work of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2018 and tasks

for 2019. Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/044/284/original/Доклад\\_об\\_итогах\\_работы\\_Министерства\\_здравоохранения\\_Российской\\_Федерации\\_в\\_2018\\_году\\_и\\_задачах\\_на\\_2019\\_год.pdf?1555703257](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/044/284/original/Доклад_об_итогах_работы_Министерства_здравоохранения_Российской_Федерации_в_2018_году_и_задачах_на_2019_год.pdf?1555703257) [In Russian].

4. Polukhina M.G. Arrangement of available medical services in rural areas as a key element of sustainable development. *Natsional'nye interesy: priority i bezopasnost' = National Interests: Priorities and Security.* 2020;382(1):162–185. [In Russian]. doi: 10.24891/ni.16.1.162

5. Kalinskaya A.A., Malikova L.M. Current problems and ways to reform rural healthcare. *Social Aspects of Public Health.* 2015;44(4):3. [In Russian].

6. Ermolaeva O.V., Erugina M.V., Krom I.L., Kovalev E.P., Bochkareva G.N. Modern problems of the organization of health care to rural population. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2016;(5):76. [In Russian].

7. Rural healthcare in Russia in 2019: Statistical materials. Moscow: Central Research Institute of Organization and Informatization of Healthcare of the Ministry of Health of Russia, 2020. 83 p. [In Russian].

8. Vlasov S.D. Rural healthcare at the turn of the XX–XXI centuries. *Vestnik Saratovskogo gosudarstvennogo socialno-ekonomicheskogo universiteta = Bulletin of the Saratov State Socio-Economic University.* 2013;45(1):117–120. [In Russian].

9. Khasanov F.Z. Problems of reforming and optimizing healthcare in rural areas. *Aktualnye problemy gosudarstva i obshchestva v oblasti obespecheniya prav i svobod cheloveka i grazhdanina = Actual Problems of the State and Society in the Field of Ensuring Human and Civil Rights and Freedoms.* 2017;1:118–121.

10. Strelchenko O.V., Chernyshev V.M., Mingazov I.F. The main indicators of public health and healthcare of the Siberian Federal District in 2018. Collection of statistical and analytical materials. Issue 20. Novosibirsk: Siberian University Publishing House LLC, 2019. 277 p. [In Russian].

11. Strelchenko O.V., Chernyshev V.M., Mingazov I.F. The main indicators of public health and healthcare of the Siberian Federal District in 2020. Collection of statistical and analytical materials. Issue 20. Novosibirsk: Siberian University Publishing House LLC, 2021. 256 p. [In Russian].

12. Kolesnikov A.V. Healthcare in rural areas. *Vestnik selskogo razvitiya i sotsialnoy politiki = Bulletin of Rural Development and Social Policy.* 2019;3(23):30–37. [In Russian].

13. Shamanova L.V., Maslauskene T.P. Problems of medical assistance to village population. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk).* 2010;97(6):19–24. [In Russian].

14. Shchepin V.O. The provision of population of the Russian Federation with basic personnel resource

of public health care system. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny = Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2013;6:24–28. [In Russian].

15. Chernyshev V.M., Voevoda M.I., Aizman R.I., Yudanov A.V., Strel'chenko O.V., Domakhina S.V.

Career guidance as a priority in solving the personnel problem in healthcare. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;1:130–139. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210114

#### **Сведения об авторах:**

**Владимир Михайлович Чернышев**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8929-8485,

e-mail: chernyshevladimir@yandex.ru

**Михаил Иванович Воевода**, д.м.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0001-9425-413X,

e-mail: mvoevoda@ya.ru

**Оксана Владимировна Стрельченко**, к.м.н., e-mail: some@fmbansk.ru

**Ильдар Файзрахманович Мингазов**, ORCID: 0000-0003-1412-4461, e-mail: mif2050@mail.ru

#### **Information about the authors:**

**Vladimir M. Chernyshev**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-8929-8485,

e-mail: chernyshevladimir@yandex.ru

**Mikhail I. Voevoda**, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-9425-413X,

e-mail: mvoevoda@ya.ru

**Oksana V. Strelchenko**, candidate of medical sciences, e-mail: some@fmbansk.ru

**Ildar F. Mingazov**, ORCID: 0000-0003-1412-4461, e-mail: mif2050@mail.ru

*Поступила в редакцию 29.04.2022*

*После доработки 16.06.2022*

*Принята к публикации 01.07.2022*

*Received 29.04.2022*

*Revision received 16.06.2022*

*Accepted 01.07.2022*

## Overestimation of medical consequences of low-dose exposures to ionizing radiation

S.V. Jargin

*Peoples' Friendship University of Russia  
117198, Moscow, Miklukho-Maklay str., 6*

### Abstract

Overestimation of medical consequences of low-dose exposures to ionizing radiation contributes to the strangulation of nuclear energy production. Several examples of the overestimation are discussed here: the Chernobyl accident, East Urals Radioactive Trace and Semipalatinsk Nuclear Test Site. Results of certain studies of Chernobyl-related malignancies should be reassessed taking into account that some cases, classified as aggressive radiogenic cancers, were in fact late-stage malignancies. Associations of various markers with the tumor progression can become a field for future research and re-interpretation of data obtained in studies comparing malignancies from different regions. Reported correlations between low-dose exposures and non-malignant diseases call in question the cause-effect character of such correlations for cancer reported by the same and other researchers. The correlations may have been caused or influenced by bias, in particular, the dose-dependent selection and self-selection: individuals with higher dose estimates would be on average more motivated to undergo medical checkups and given more attention. Therefore, diagnostics tend to be more efficient in people with higher doses. Lifelong animal experiments are a promising approach to the research of dose-response relationships.

**Key words:** ionizing radiation, Chernobyl accident, East Urals radioactive trace, health services.

**Conflict of interest.** The author declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Jargin S.V., e-mail: sjargin@mail.ru

**Citation:** Jargin S.V. Overestimation of medical consequences of low-dose exposures to ionizing radiation. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(4):15–32. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220402

## Переоценка медицинских последствий воздействия малых доз ионизирующего излучения

С.В. Яргин

*Российский университет дружбы народов  
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6*

### Резюме

Преувеличение медицинских последствий ионизирующего облучения в малых дозах препятствует развитию атомной энергетики. В этом обзоре преувеличение обсуждается на примерах аварии на Чернобыльской АЭС, Восточно-Уральского радиоактивного следа и Семипалатинского ядерного полигона. Результаты исследований злокачественных новообразований, связанных с Чернобылем, требуют переоценки с учетом того, что некоторые случаи, классифицированные как агрессивные радиогенные раки, на самом деле представляли собой опухоли на поздних стадиях. Ассоциации различных маркеров с опухолевой прогрессией могут стать темой дальнейших исследований и новой интерпретации данных, ранее полученных в исследованиях со сравнением злокачественных новообразований из различных регионов. Найденные зависимости между малыми дозами облучения и частотой неопухолевых заболеваний ставят под сомнение причинно-следственный характер таких ассоциаций

для рака. Причинами корреляций могли стать нерадиационные факторы, в особенности, дозозависимый отбор и самоотбор. Лица с высокими оценочными значениями доз в среднем более мотивированы для прохождения медицинских осмотров, где им уделяется больше внимания. Таким образом, эффективность диагностики иногда зависит от дозы. Перспективным подходом к исследованию зависимостей «доза–эффект» могут стать эксперименты на животных с оценкой средней продолжительности жизни.

**Ключевые слова:** ионизирующее излучение, авария на Чернобыльской АЭС, Восточно-Уральский радиоактивный след, здравоохранение.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Яргин С.В., e-mail: sjargin@mail.ru

**Для цитирования:** Яргин С.В. Переоценка медицинских последствий воздействия малых доз ионизирующего излучения. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(4):15–32. doi: 10.18699/SSMJ20220402

After the Chernobyl accident (CA) numerous publications appeared in which diseases among residents of contaminated territories were regarded to be radiogenic; some studies have been commented on previously [1–3]. Certain data can be explained as being due to artifacts e.g. reports of stronger biological effects of lower doses compared to higher doses in animal experiments and epidemiological studies. For example, doses ~ 12 mGy in mice were reportedly more efficient in inducing DNA and cell enzyme alterations than higher doses within a certain range (bimodal dependence) [4]. Among Chernobyl cleanup workers (liquidators), maximal deviations of some biochemical and blood-cell-related indices were observed at cumulative doses  $\leq 150$  mGy, decreasing at higher doses. The mortality among them was minimal at doses ~ 150 mGy. A similar bimodal dose-response relationship was reported for morbidity and mortality of some malignancies e.g. leukemia. The maximum frequency of disabilities among liquidators was noticed at the dose level of 79 mGy [4]. The biological relevance of such results appears questionable. Various kinds of bias can be found in the epidemiological research reporting elevated cancer risks from low radiation doses: interpretation of sporadic diseases as radiogenic, conclusions about incidence increase without adequate control [1], “forcing a positive slope to the relative risk dose-response curve” [5] etc. The publication bias should be mentioned: some studies with negative results were neither included in databases nor cited in reviews [6]. Other biases and confounders have been discussed [7–11]. Among limitations of some epidemiological studies has been disregard for the natural radiation background (NRB). The following dose comparisons are relevant to the rest of this review. Individual effective doses from NRB are generally expected to range from 1.0 to 10 mSv/year; some national averages exceed 10 mSv/year [12, 13]. The average for the Russian Federation is 3.35 mSv/year; the highest background among federal subjects is in

the Altai Republic – 8.83 mSv/year [14]. The average individual whole-body dose to 6 million inhabitants of the territories, recognized as contaminated by the Chernobyl fallout, received from 1986 through 2005, was ~9 mSv [15]. For comparison, according to assessments of data on solid cancers and leukemia in the Life Span Study (LSS) of atomic bomb survivors in Japan, there was a significant positive dose-response correlation among all survivors who received  $< 500$  mSv but the statistical significance vanished if only doses  $< 200$  mSv were considered [16, 17]. The doses  $< 100$  mGy at low rates may induce an adaptive response against neoplastic transformation [18]. More comparisons are at [19].

### **Nuclear worker studies and radioactive contaminations in the Urals**

Some dose-effect correlations may be attributed to a dose-dependent selection, self-selection and recall bias noticed in exposed cohorts [20–22]. It can be reasonably assumed that persons knowing their higher doses would be more motivated to undergo medical examinations being at the same time given more attention. Therefore, diagnostics would be a priori more efficient in people with higher doses. For example, the dose-dependent increase in incidence of cardio- and cerebrovascular diseases among Mayak Production Association (MPA) workers was not accompanied by a corresponding increase in mortality [23–26], which can be attributed to a recording of mild cases in people with higher doses. Moreover, the excess relative risk per unit dose (ERR/Gy) for leukemia, excluding chronic lymphocytic leukemia (CLL) among MPA workers using incidence data has been considerably higher than that using mortality data [27]. A more efficient detection of latent leukemia with occasional registration of unverified cases is a probable explanation. As for CLL, it is often accompanied by a lymph node enlargement thus less frequently remaining undiagnosed; therefore, the screening for CLL would result in decreased diagno-

sis than that for other leukemias. The inter-study heterogeneity [28], the mixture of more and less reliable data assessed together remains a problem of some systematic reviews and meta-analyses. As discussed previously [1], reported dose-effect relationships between low-dose low-rate exposures and non-neoplastic diseases call in question the causality of some reported relationships for cancer. Certain data on enhanced cancer risk after low-rate exposures appear doubtful. For example, a significantly increased risk of non-melanoma skin cancer was reported among MPA workers [29]. An observation bias was not excluded. The workers and probably some medical personnel knew individual work histories, wherefrom accumulated doses could be inferred, potentially influencing the diagnostic thoroughness. Skin doses were unknown [29]. Among A-bomb survivors, the non-melanoma skin cancer incidence dataset was consistent with a threshold at  $\sim 1$  Sv [30]. The MPA workers were exposed mainly to  $\gamma$ -rays that have a relatively long penetration distance in tissues so the absorbed doses in the skin must have been correspondingly low. Not surprisingly, premalignant skin lesions and/or actinic keratoses were “very rare” [29]. Considering the above, a cause-effect relationship between radiation and skin tumors in the study [29] appears improbable. Results of some other studies have been discussed previously [1–3].

The conclusion of a recent review about nuclear workers reads as follows: “Ultimately, it will be powerful epidemiological studies examining exposure conditions of direct relevance to radiological protection against low-level radiation exposure that will provide the most reliable evidence” [27]. Neither NRB nor experiments are mentioned in this connection. Reliable data on the biological effects of low radiation doses can be obtained in large-scale animal experiments. Annual average doses from NRB should be indicated if cohorts from different regions are compared; otherwise, exposures in a control group may turn out to be not significantly different from those in “exposed” cohorts e.g. from Spain and Colombia vs. Ukraine [31, 32], discussed in the next section. In the International Nuclear Workers Study (INWORKS), many workers received 2–4 mSv/year [27] i.e. around the global average from NRB. The mean cumulative doses in the INWORKS (red bone marrow – 17.6 mGy, colon – 19.2 mGy) protracted over years (follow-up 1950–2005) [33] are comparable with NRB. These and other considerations about INWORKS have been summarized previously: “Failure to account for natural background radiation exposure, the differences in which potentially dwarf the occupational exposures of the study cohort” [34].

The following citations should be commented on: the “puzzling finding from INWORKS is that

the primary ERR/Gy estimate for photon doses and all cancers except leukemia, which was adjusted for neutron monitoring status, 0.48 (95 % CI: 0.15, 0.85), reduced by  $\sim 60$  % to 0.20 (95 % CI:  $-0.07$ , 0.51) when no such adjustment was made... A further perplexing result from INWORKS is that when the analysis was confined to the 83 % of workers who were not monitored for intakes of radionuclides, the ERR/Gy for all cancers except leukemia increased by 50 % to 0.72 (95 % CI: 0.21, 1.28); similar increases in external exposure risk estimates for workers not monitored for potential exposure to internal emitters when compared with those for workers who were monitored for internal exposures have been noted in other studies” [27]. The answer to the “puzzle” seems to be as follows. The workers monitored for intakes of radionuclides and those under the “neutron monitoring” received averagely more attention from medics. Consequently, there must have been fewer undiagnosed diseases among them. As a result, the mechanism of dose-dependent observation quality would be less efficient as fewer neglected cases are left to be preferentially found in persons with higher doses. Of note, 6 % of workers with doses  $> 100$  mGy, received predominantly during earlier years (1960–1979), were influential in a downwards leverage of the dose-response. In the range of low doses, ERR/Gy for cancer in the INWORKS was even higher than in LSS [27, 33]. The LSS data originated from still earlier times. Apparently, the non-radiation-related dose-dependent mechanisms were less efficient in the remote past, when diagnostic possibilities were more limited. It can be speculated that modern methods and diversification with more differences between the superior and inferior diagnostic quality at a later time provided more opportunities for dose-dependent selection and self-selection. Moreover, excess deaths from solid cancer fitted under a simple linear excess relative rate model were higher in the INWORKS than in LSS among persons with mean colon doses 1–78.3 mGy, while in those with doses  $\geq 143.1$  mGy the aforesaid index was higher in the LSS [33]. A priori, the dose-response relationship must be stronger at  $> 200$  mGy than at  $< 200$  mGy. In the INWORKS, the tendency was vice versa [33]. Considering the above, both the dose-effect relationship at low doses and its weakening at higher doses were probably caused by non-radiation factors. Furthermore: “One main issue in the field of radiation protection is the validity of a linear extrapolation of risks at low doses, one aspect of what is known as the linear no-threshold hypothesis... this work provides support for the validity of a linear extrapolation of risks at low doses for solid cancer, and the current results do not suggest a reduction in ERR/Gy at low doses” [33]. According to the linear no-threshold (LNT) hypothesis, the risk

of cancer is proportional to the radiation dose; a dose-response correlation can be extrapolated down to low doses, where the relationship is unproven and can become inverted according to hormesis. By analogy with other environmental factors, an evolutionary adaptation to NRB can be reasonably assumed. Cells and organisms may have retained some capacity to repair the damage from higher radiation levels than today's NRB [35]. The experimental evidence in favor of hormesis and adaptive responses to ionizing radiation is considerable [36–39]; such evidence has been obtained also in humans [9, 40, 41]. In animal experiments, the doses associated with carcinogenicity have been generally higher than averages in nuclear workers and other peacetime exposed cohorts [39, 42–45]. Some assessments of LSS data do not support the LNT hypothesis being consistent with hormesis [46]. For solid cancers and leukemia, significant dose-response relationships were found in LSS after exposures to  $\leq 500$  mSv but not to  $\leq 200$  mSv [16, 17, 47]. The value 200 mSv has been mentioned in some reviews as a level, below which the cancer risk elevation is unproven [47, 48]. According to the UNSCEAR, a significant risk increase was observed at doses  $\geq 100$ –200 mGy [49]. This value may be an underestimation due to biased epidemiological research.

Another citation to be commented on: “A second important issue in the field of radiation protection is the hypothesis of a reduction of radiation-associated cancer risk per unit dose at low dose rates [50–52]. Such a hypothesis was derived from observations of biological results, and has been implemented in the system of radiation protection by the introduction of a dose and dose-rate effectiveness factor (DDREF)... For solid cancer mortality, summary estimates of ERR/Gy derived from the LSS and INWORKS were similar in magnitude, a finding that does not support the conclusion of a reduction of ERR Gy at low dose rates” [33]. The argumentation about DDREF on the basis of INWORKS is unconvincing as the radiogenic nature of diseases under discussion is unproven. Some models suggested that protracted exposures are between 2.0 and infinitely times safer than acute exposures at comparable doses. The latter corresponds to a threshold or hormesis concept. However, risk estimates should be based primarily on direct comparisons of data from acute and protracted exposures, rather than on models [53].

Earlier studies reported no increase in the cancer incidence at doses  $\leq 520$  mSv or generally among MPA workers. The existence of a threshold was regarded as possible [54–57]. A reduction of cancer mortality in the exposed cohort was found compared to a control population [55]. The frequency of incapacity for work was found to be independent of

the cumulative dose [58]. The risk of leukemia per 1 Gy was reportedly 3.5 times lower in the Techa river cohort than in LSS i.e. effectiveness of the acute exposure was higher than that of protracted or fractionated exposures, as expected [59, 60]. It was noticed that the relative risk of solid cancers in the Techa river cohort increased with the age at exposure and attained age, whereas among A-bomb survivors it tended to decrease [60, 61]. The risk elevation with the age is typical for spontaneous cancer. No significant increase in cancer morbidity and mortality was found in residents of the territories contaminated due to the 1957 Kyshtym accident i.e. the East Urals Radioactive Trace (EURT) [60]. Later on, an increased excess relative risk of solid cancer incidence and mortality was reported in the EURT cohort [62]. The earlier publication [55] showed a reduction in cancer mortality in the exposed cohort when compared to a control population. The later publication [62] did not compare the mortality of the irradiated cohort with control but fitted the data to the LNT model. In more recent publications it was pointed out that the cancer risk or “carcinogenic efficiency” of chronic exposures in the Techa river and EURT cohorts is comparable with or not lower than that of acute exposure in A-bomb survivors both for leukemia and solid cancers [62–66].

Elevated risks of non-malignant diseases – cardiovascular, respiratory, digestive – have been found in Chernobyl, MPA and Techa river populations [23, 25, 67–80]. For example, the average dose from external  $\gamma$ -radiation was  $\sim 0.54$  Gy in men and 0.44 Gy in women in a study, where the frequency of lower extremity arterial disease was found to correlate with the cumulative external dose [80]. The frequency of atherosclerosis was significantly higher in MPA workers with doses  $\geq 0.5$  Gy than among those with lower doses; the same for  $\geq 0.025$  Gy liver dose of internal  $\alpha$ -radiation [75]. Among MPA workers with total absorbed external  $\gamma$ -ray doses  $> 0.1$  Gy the incidence of cerebrovascular diseases (CVD) was significantly higher compared to those exposed to lower doses; the same for 0.01 Gy alpha-particle dose to the liver from incorporated plutonium [74]. The excess relative risk of CVD per dose unit in MPA workers was reportedly even higher than in LSS [23, 74, 78], where the bias could have also been operative. Risks of cardiovascular diseases and, in particular, of ischemic heart disease, were found in the Techa River cohort to be higher than in LSS [77]. Remarkably, the dose-dependent incidence increase in CVD and ischemic heart disease among MPA workers was not accompanied by an increase in mortality [24–26], which can be attributed to the dose-dependent diagnostic efficiency with the recording of mild and borderline cases in exposed people. According to

the same research group, the incidence of CVD was significantly increased among MPA workers with cumulative external doses  $\geq 0.1$  Gy [74, 81]. For comparison, the UNSCEAR could not make any conclusions about immediate causal relationships between doses  $\leq 1-2$  Gy and the excess incidence of cardiovascular or generally non-malignant diseases [82]. According to the ICRP, “there are excess risks of heart disease for patients receiving radiotherapy with estimated average heart doses of 1–2 Gy (single dose equivalent, after correction for dose fractionation effects)” [83]. The value of 1–2 Gy may be an underestimation due to bias in epidemiological studies. It is known that patients may develop cardiovascular diseases after radiotherapy with doses to the heart  $\sim 40$  Gy. Lower doses were discussed [83–86], being still much higher than averages for the MPA, Techa River and Chernobyl cohorts. The doses associated with heart injury in experimental animals have also been higher than in the above-named cohorts [83, 87, 88]. In some experiments and epidemiological studies, low doses were protective against atherosclerosis [83]. Of note, an earlier study found no association between individual cumulative doses and the frequency of ischemic heart disease [89]. In the past, long-term observations found no special features of cardiovascular diseases in MPA workers compared to the general population [90].

Similar tendencies have been noticed in regard to radiation-related cataracts. Correlations between the cumulative dose and cataract incidence in the MPA cohort [91, 92] have been doubted [26, 93], which pertains by inference also to another study [94]. A threshold for chronic exposures is regarded to be uncertain for lack of evidence [95]. Reportedly, the risk increase in all dose categories starting from 0.25–0.50 Sv was significant compared to the reference category 0–0.25 Sv. Average doses were  $0.54 \pm 0.061$  Gy in men and  $0.46 \pm 0.01$  Gy in women [94]. Dose-effect relationships were found for cataracts; but the well-known correlation of the latter with diabetes mellitus was not confirmed [26, 91, 94], which questions the biological relevance of the results. There were no significant associations of the radiation dose with cataract removal surgeries [96], which is indicative of bias: cataracts including mild cases were diagnosed earlier in exposed individuals due to increased attention to their own health and/or attention on the part of medics (dose-dependent selection and self-selection). Earlier publications asserted that radiation-induced cataracts developed in MPA workers only after exposures  $\geq 4$  Sv [97]. A review of data from Russia indicated that chronic exposures  $\leq 2$  Gy were not associated with cataracts [83, 90, 98]. According to the UNSCEAR, a “minimum of 3–5 Gy are required to produce significant opacities

in animals which are normally not prone to cataract development, as is the case for man... Minimum stationary opacities have been observed after single doses of 1–2 Gy. More dose is required when fractionated. The threshold for cataract for occupational exposure or long-term fractionation is in the range of 6–14 Gy” [99]. Later on, lower thresholds and the no-threshold model of cataract development have been discussed [100–103]. Based predominantly on epidemiological research, the International Commission on Radiological Protection (ICRP) revised preceding recommendations and proposed a threshold of 0.5 Gy for the development of cataracts [83, 103, 104]. However, not all epidemiological studies support this lower threshold [83]. The dose-dependent diagnostic efficiency and self-reporting associated with a better awareness of the problem, with a longer work history and hence with a cumulative dose, may explain the above-average risk of cataracts found among radiologic technologists [105, 106]. A discrepancy has been noticed between the data on the cataract history and cataract surgery, whereas risks for the latter were lower and generally not significant [106]. As mentioned above, a similar pattern of significant excess relative risk (ERR) for cataract morbidity but not surgery has been reported in MPA workers [96, 106, 107]. This agrees with the concept of a dose-dependent diagnostic efficiency with the recording of mild cases not requiring surgery in persons with higher doses. Among cohorts studied for radiation-associated cataracts, a significant ERR for cataract surgery has been reported only in the LSS cohort [102, 106, 108, 109], where the effect of acute exposure could have been significant. In animal experiments, the doses were higher than the averages in Chernobyl, MPA and Techa river populations. Some experiments in rodents investigated low doses and suggested that genetic factors have an influence on the susceptibility to radiation-induced lens opacities [83, 104, 110]. Effects of low doses are not a priori denied here. Cataracts can be caused by radiation; but doses and dose rates associated with risks, i.e., potential thresholds should be further investigated. The number of studies that provide biological and mechanistic evidence at doses  $< 2$  Gy is small [105, 111].

Doubtful correlations between low-dose exposures and non-malignant diseases call in question the cause-effect character of such correlations for malignancies [64, 112–117]. The correlations may be caused or influenced by bias, in particular, the dose-dependent selection and self-selection noticed in exposed populations [20–22]. Individuals with higher doses are probably generally more motivated to undergo medical checkups and given more attention. Even in blind studies e.g. of MPA workers, the

subjects and probably also some medical personnel knew individual employment histories, from which cumulated doses could be inferred, potentially influencing the self-reporting and diagnostic thoroughness. Considering the above, diagnostics must be a priori more efficient in people with higher dose estimates.

### **Post-Chernobyl cancer vs. control**

Studies of Chernobyl-related renal-cell carcinoma (RCC) with control from overseas are discussed here in comparison with thyroid cancer (TC). The series of studies [31, 32, 118–122], in particular, the last study [31], compared RCC tissue specimens from Ukraine (including the area of Chernobyl contamination) with those from Spain and Colombia. RCCs from Ukraine tended to be less differentiated than the controls from overseas. In the last study, the microvessel density in the RCC tissue from patients residing both in “highly” and “low contaminated areas of Ukraine” was considerably higher than in RCC from Spain and Colombia ( $p < 0.01$ ). The difference between the two Ukrainian groups was statistically insignificant. The increased level of angiogenesis was associated with a higher expression of the immunohistochemical marker VEGF (vascular endothelial growth factor) [31]. It has been suggested that the radiation exposure leads to an increase in the microvessel density, which in turn is associated with a lower level of differentiation (higher tumor grade) and a less favorable prognosis of RCC [31, 122, 123].

It was pointed out in the preceding comment that the difference in the RCC grade between Spain and Ukraine can be explained by more efficient and early cancer diagnostics in Spain [124]. The proposed increase in the “aggressivity” of both RCC and TC after the radioactive contamination in the Chernobyl area [118, 125] apparently resulted from detection by the screening of old neglected malignancies, interpreted as radiogenic cancers with the “rapid onset and aggressive development” [125]. The screening detected not only small nodules but also advanced TCs, not diagnosed because of the incomplete coverage of the population by medical checkups prior to CA. This predictable phenomenon was confirmed by the fact that the “first wave” TCs after CA were on average larger and higher-grade than those diagnosed later as neglected cancers were gradually sorted out by the screening [126]. In view of the dose comparisons, radiation can hardly be a cause of differences between “exposed” and control groups from other countries. Average annual doses from NRB have been overviewed in the Introduction. The doses from NRB should be specified in studies where

cohorts from different countries are compared; otherwise, doses among controls may turn out to be not significantly different from those in the “exposed” cohort e.g. in patients from Spain vs. those from Kiev [32, 121]. The average annual individual dose from NRB in Spain is ~5 mSv [127, 128]. According to an estimate, the mean whole-body individual dose to inhabitants of Kiev from all sources was  $\leq 10$  mSv in 1986, decreasing thereafter [129]. No dose estimates were given in the articles [31, 118–122, 131]; it is only written with a self-reference: “This observation also supports the prevailing suspicion [122] that in Ukraine the radiation contamination levels were similar within and beyond the officially-established 80-km extent of radiation contamination around Chernobyl [131]” [31]. The source [131], a Ukrainian Ministry report, has been unavailable.

The Chernobyl disaster gives an example of a considerable difference in diagnostic quality before and after the event. There has been no convincing evidence of cause-effect relationships between radiation exposures from CA and the incidence increase of cancers other than TC in residents of contaminated territories exposed at a young age [22]. TC and some other cancers were generally under-reported in the Soviet Union. Mechanisms of the registered TC incidence increase included the screening and improved medical surveillance after CA [15]. According to the UNSCEAR, “the background rate of thyroid cancer among children under the age of 10 was approximately two to four cases per million per year” [132]. The UNSCEAR 2008 Report compares the enhanced TC incidence rates 4 years after the accident and later not with the pre-accident level but with the years 1986–1990 (Annex D, pp. 60–61), when the incidence had increased up to 4.1 cases per million per year in people exposed at the age of <10 years and up to 5.4 – in those exposed at <18 years [15]. The period 1986–1990 was chosen for comparison “since 1986 and not earlier, specific data on thyroid cancer incidence have been specifically collected by local oncologists” (UNSCEAR Secretariat, e-mail correspondence of 22 October 2013). According to another source, the incidence of TC among people younger than 15 years in the North of Ukraine (overlapping with the contaminated area) was 0.1 and in Belarus – 0.3 cases/million/year from 1981 through 1985 [133]; more details are in [1]. Only 5 children were diagnosed with thyroid malignancies in Belarus during the period 1978–1985, the detection rate of pediatric TC prior to CA being lower than that in other developed countries [134]. This indicates that there were undiagnosed cases in the population. The underreporting tendency is known also for renal malignancies [135]. Some

advanced cancers, detected by the screening, self-reported in conditions of increased public awareness after CA, or brought from other areas and registered as Chernobyl victims, were misinterpreted as rapidly growing radiogenic malignancies [1, 2]. Many people strived for recognition as Chernobyl victims to gain access to health care provisions [136]. Cases brought from non-contaminated areas must have been on the average more advanced as there was no extensive screening there.

By analogy with TC, the registered increase in the incidence of RCC in Ukraine following CA [31, 118, 120, 122] was probably caused by improved diagnostics [124]. As mentioned above, RCCs from Ukraine tended to be less differentiated than those from Spain. RCCs from Ukraine showed sarcomatoid i.e. poorly differentiated pattern more frequently: 62 of 236 (26.3 %) of Ukrainian vs. 11 of 112 (9.8 %) of Spanish cases ( $p < 0.001$ ) [118]; the significant difference was confirmed by the subsequent study [120]. In this connection, the following comments should be following citations should be commented noted: “The dramatic increase of aggressivity and proliferative activity” was found in RCC from Ukraine, while “the majority of the high-grade tumors occurred in the Ukrainian (rather than in the Spanish) groups” [118]. These differences can be attributed to detection by the screening of advanced cases in Ukraine. The misinterpretation of such cases as aggressive radiogenic cancers could have been conducive to overtreatment. The concept of enhanced aggressiveness of post-Chernobyl RCC can have unfavorable consequences if surgeons get the message that cancers from radio-contaminated areas tend to be more aggressive than usual while surrounding renal tissues harbor “proliferative atypical nephropathy with tubular epithelial nuclear atypia and carcinoma in situ” [119]. Based on this premise, surgeons might decide to perform nephrectomy more often than the clinically indicated kidney-preserving procedure. By analogy, the misinterpretation of advanced TCs as rapidly growing radiogenic malignancies had implications for the therapy. In the 1990s, thyroid surgery in some clinical centers in Belarus and Ukraine became more radical [137–139]. The overdiagnosis and overtreatment of post-Chernobyl urinary bladder lesions in Ukraine have been discussed previously [140].

Some molecular-genetic characteristics of RCC from Ukraine vs. those from Spain and Colombia need a re-interpretation e.g. the absence of significant differences in the expression of ubiquitin [121]. Considering that RCCs from Ukraine were averagely more advanced than Spanish cases, these data indicate that ubiquitin is not associated with the progression of RCC. In contrast, VEGF was found

more frequently in clear-cell RCC from Ukraine than in the specimens from Spain and Colombia [31]. The statement that “in RCC the level of serum VEGF has been shown to be closely related to the stage and grade of RCC, and the expression of VEGF to be significantly associated with tumor stage” [31] was supported by the reference [125]. Other studies also reported associations between the VEGF expression and microvascular density, nuclear grade, tumor size, stage, and prognosis of RCC [141–144]. The study under discussion also “demonstrated a close relationship between VEGF expression and the stage of clear-cell RCC” [31]. The same considerations probably pertain to other markers, where substantial differences were found between the Spanish and Ukrainian RCCs, in particular, the transcriptional nuclear factor kappa B (NF-kappa-B), its p50 and especially p65 subunits [120]. The  $> 10$  % cell positivity for p50 was found in 25 from 59 (42.4 %) of specimens from Ukrainian vs. 4 from 19 (21.1 %) of Spanish patients; the  $> 50$  % p65 positivity was found, correspondingly, in 18 from 59 (30.1 %) vs. 1 from 19 (5.3 %) of the specimens ( $p < 0.05$ ) [120]. In line with the concept discussed here, activated NF-kappa-B is considered to be a biomarker and promoter of cancer progression [145–150]. By analogy with RET/PTC3 chromosomal rearrangements in papillary TC discussed previously [151], there may be a relationship between the tumor progression and those markers of RCC, where differences between the Ukrainian and Spanish cohorts were found. In particular, the higher microvessel density and VEGF expression in the Ukrainian specimens vs. those from Spain and Colombia [31] can be explained by the earlier cancer diagnosis compared to Ukraine on average. Associations of various markers with the tumor progression (disease duration, tumor size, stage and grade, metastases etc.) is a potential field for the future research and re-interpretation of the data already obtained in studies comparing malignancies from different parts of the world.

Another recent example is the study making a comparison between 359 papillary TCs from patients who underwent radiation exposure from CA and the control group – 81 TCs from patients born  $> 9$  months after CA [152]. The “study population included a substantial number of papillary TCs occurring after  $< 100$  mGy.” The study reported “...radiation dose-related increases in DNA double-strand breaks in human TCs developing after the CA... Non-homologous end-joining (NHEJ) the most important repair mechanism... increased likelihood of fusion versus point mutation drivers” [152]. These findings are not surprising: DNA alterations tend to accumulate with tumor progression. Double-strand breaks with error-prone repair contribute to the genome diversity

in cancer cells [153]. The NHEJ repair pathway is potentially mutagenic [154]. Some aberrant gene fusions drive the tumor progression [155]. At the same time, no association of radiation exposure with transcriptomic and epigenomic features was found [152]. This indicates that the latter markers are to a lesser degree associated with the neoplastic progression than DNA lesions. As for individuals born after CA (the control group in [152]), the data pertaining to them originated from a later period, when the quality of diagnostics improved while the reservoir of advanced neglected cancers was partly exhausted by the screening. Therefore, the average stage and grade of TCs in the exposed group must have been a priori higher than those among the controls. The causative role of low-dose radiation e.g. “a dose-dependent carcinogenic effect of radiation derived primarily from DNA double-strand breaks” [152] is unproven in the studied population. The concept that the “...increased detection of pre-existing papillary TCs in the population that may not become clinically evident until later, if at all, due to intensive screening and heightened awareness of thyroid cancer risk in Ukraine” [152] was discussed in several preceding papers [1, 2] that are not cited in [152]. The study [152] is well-designed, but the authors should think about re-interpretation of their results.

### **Semipalatinsk Nuclear Test Site**

The Semipalatinsk Nuclear Test Site (SNTS) is the place where 456 nuclear explosions were carried out between 1949 and 1989 [156]. It was suggested that the radiation background in the area has been additionally influenced by the Lop Nor nuclear test site in China [157], which, considering the distance > 1300 km, is hardly of any significance. Settlements affected by the 1949 test were located northeast of the test site, notably, Dolon discussed below. Apparently, the mortality and morbidity increase was arbitrarily ascribed to radiation exposures e.g. in [158]. The tendency to overestimate medical consequences of enhanced background radiation in the Semipalatinsk area and of nuclear testing, in general, was discussed previously [159–161]. Yuri Dubrova claimed that “according to the results of numerous studies the doses for the families living in the Semipalatinsk District of Kazakhstan have been estimated as 0.5 Sv and higher” [162] with reference to [163]. In the abstract of the latter article, it is, however, written: “The village of Dolon, in particular, has been identified for many years as the most highly exposed location in the vicinity of the test site. Previous publications cited external doses of more than 2 Gy to residents of Dolon while an expert group assembled by the WHO in 1997 estimated that external doses

were likely to have been less than 0.5 Gy” [163]. Other researchers reported lower doses for Dolon residents [157]. The single historical measurement in Dolon is deemed uncertain being likely performed at the axis of the radioactive trace about 1.5–1.6 km northwest of Dolon, while the width of the cloud was narrow [164, 165]. The dose estimates based on this measurement are supposed to be the maximum external doses rather than average doses to Dolon inhabitants [164], while in other settlements the doses were much lower. The average individual dose estimates in settlements near SNTS, received in the period 1949–1953, have been estimated as follows: Dolon 1600 mGy, Abai (Karaul) 370, Kainar – 240, Sarzhal 200, some other villages presumably 5–20 Semipalatinsk city  $\leq$  5.6 mGy. In the period 1971–1990 annual individual doses in the area were below 5 mGy [166]. For comparison, in 2008 the annual individual dose within STS was 0.073–0.749 mSv, outside STS – 0.036–0.37 mSv [167], which is a negligible addition to NRB.

### **Conclusion**

The medical surveillance of populations exposed to low-dose ionizing radiation is important; but more consideration should be given to potential bias e.g. screening effect, dose-dependent selection and self-selection. Among others, “the very high rates of circulatory disease” [168] in some cohorts may be caused by the overdiagnosis tendency of cardiovascular diseases in unclear post- and antemortem cases, which is a confounding factor. In the author’s opinion, epidemiological studies of populations exposed to the Chernobyl fallout would hardly add much reliable information, among others, because of inexact dose reconstructions and counting of unexposed people as exposed. Furthermore, dose-effect correlations can be explained by a recall bias: cancer patients tend to recollect radiation-related circumstances better than healthy people [169]. It can be reasonably assumed that patients with advanced cancers would recollect such circumstances better than practically healthy individuals with small nodules. The higher the average dose estimate, the greater would be the probability to undergo a medical examination. Certain features of post-Chernobyl TC would be a priori more prevalent in populations with higher dose estimates and/or residing on more contaminated territories. One of such features is the relatively high percentage of advanced neglected cancers detected by the screening after CA and misinterpreted as aggressive radiogenic malignancies [1, 2]. The screening effect and increased attention of exposed people to their own health will probably result in new reports on elevated cancer and other

health risks in areas with enhanced natural or anthropogenic radiation background. Lifelong animal experiments are a promising approach to the research of dose-response relationships. The life duration is known to be a sensitive endpoint attributable to radiation exposures [43], which can measure the net harm or potential benefit (within a certain range according to the concept of hormesis [37]) from low-dose exposures. Last but not the least, suppositions about enhanced aggressiveness of malignancies from radiocontaminated areas may be conducive to an overtreatment [139, 140].

## References / Список литературы

- Jargin S.V. The overestimation of medical consequences of low-dose exposure to ionizing radiation. Newcastle upon Tyne: Cambridge Scholars Publishing, 2019. 160 p.
- Jargin S.V. Chernobyl-related cancer and precancerous lesions: incidence increase vs. late diagnostics. *Dose Response*. 2014;12(3):404–414. doi: 10.2203/dose-response.13-039.Jargin
- Jargin S.V. Overestimation of Chernobyl consequences: biophysical aspects. *Radiat. Environ. Biophys.* 2009;48(3):341–344. doi: 10.1007/s00411-009-0224-1
- Бурлакова Е.Б., Голошапов А.Н., Горбунова Н.В., Гуревич С.М., Жижилина Г.П., Козаченко А.И., Конрадов А.А., Корман Д.Б., Молочкина Е.М., Наглер Л.Г., ... Шевченко В.А. Особенности биологического действия малых доз облучения. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 1996;36(4):610–631.
- Burlakova E.B., Goloshchapov A.N., Gorbunova N.V., Gurevich S.M., Zhizhina G.P., Kozachenko A.I., Konradov A.A., Korman D.B., Molochkina E.M., Nagler L.G., ... Shevchenko V.A. The characteristics of the biological action of low doses of irradiation. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology*. 1996;36(4):610–631. [In Russian].
- Scott B.R. It's time for a new low-dose-radiation risk assessment paradigm-one that acknowledges hormesis. *Dose Response*. 2008;6(4):333–351. doi: 10.2203/dose-response.07-005.Scott
- Duport P., Jiang H., Shilnikova N.S., Krewski D., Zielinski J.M. Database of radiogenic cancer in experimental animals exposed to low doses of ionizing radiation. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* 2012;15(3):186–209. doi: 10.1080/10937404.2012.659136
- Sacks B., Meyerson G., Siegel J.A. Epidemiology without biology: False paradigms, unfounded assumptions, and specious statistics in radiation science. *Biol. Theory*. 2016;11:69–101. doi: 10.1007/s13752-016-0244-4
- Watanabe T., Miyao M., Honda R., Yamada Y. Hiroshima survivors exposed to very low doses of A-bomb primary radiation showed a high risk for cancers. *Environ. Health Prev. Med.* 2008;13(5):264–270. doi: 10.1007/s12199-008-0039-8
- Shibamoto Y., Nakamura H. Overview of biological, epidemiological, and clinical evidence of radiation hormesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(8):2387. doi: 10.3390/ijms19082387
- Jaworowski Z. Observations on the Chernobyl Disaster and LNT. *Dose Response*. 2010;8:148–171. doi: 10.2203/dose-response.09-029.Jaworowski
- Little M.P., Tawn E.J., Tzoulaki I., Wakeford R., Hildebrandt G., Paris F., Tapio S., Elliott P. Review and meta-analysis of epidemiological associations between low/moderate doses of ionising radiation and circulatory disease risks, and their possible mechanisms. *Radiat. Environ. Biophys.* 2010;49(2):139–153. doi: 10.1007/s00411-009-0250-z
- IAEA. Radiation, people and the environment. Vienna: IAEA, 2004. 85 p.
- UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly. Annex B. Exposures from natural radiation sources. New York: United Nations, 2000. 659 p.
- Барковский А.Н., Ахматдинов Р.Р., Ахматдинов Р.Р., Барышков Н.К., Библин А.М., Братилова А.Н., Кормановская Т.А., Романович И.К., ... Цовьянов А.Г. Информационный сборник: «Дозы облучения населения Российской Федерации в 2018 году». СПб.: НИИ радиационной гигиены им. П.В. Рамзаева, 2019. 72 с.
- Barkovsky A.N., Akhmatdinov R.R., Akhmatdinov R.R., Baryshkov N.K., Biblin A.M., Bratilova A.N., Kormanovskaya T.A., Romanovich I.K., ... Tsovyanov A.G. Information Bulletin: Radiation doses in Russia, 2018. St. Petersburg: Ramzaev Research Institute of Radiation Hygiene, 2019. 72 p. [In Russian].
- UNSCEAR 2008 Report to the General Assembly. Annex D. Health effects due to radiation from the Chernobyl accident. New York: United Nations, 2008. 179 p.
- Little M.P., Muirhead C.R. Evidence for curvilinearity in the cancer incidence dose-response in the Japanese atomic bomb survivors. *Int. J. Radiat. Biol.* 1996;70(1):83–94. doi: 10.1080/095530096145364
- Little M.P., Muirhead C.R. Curvature in the cancer mortality dose response in Japanese atomic bomb survivors: absence of evidence of threshold. *Int. J. Radiat. Biol.* 1998;74:471–480. doi: 10.1080/095530098141348
- Pezzella F., Tavassoli M., Kerr D.J. Oxford textbook of cancer biology. Oxford: Oxford University Press, 2019. doi: 10.1093/med/9780198779452.001.0001
- Jargin S.V. Letter to the Editor. *Int. J. Risk Saf. Med.* 2016;28(3):171–174. doi: 10.3233/JRS-160727
- McGeoghegan D., Binks K., Gillies M., Jones S., Whaley S. The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005. *Int. J. Epidemiol.* 2008;37(3):506–518. doi: 10.1093/ije/dyn018
- Zablotska L.B., Bazyka D., Lubin J.H., Gudzenko N., Little M.P., Hatch M., Finch S., Dyagil I., Reiss R.F., Chumak V.V., ... Mabuchi K. Radia-

tion and the risk of chronic lymphocytic and other leukaemias among Chernobyl cleanup workers. *Environ. Health Perspect.* 2013;121(1):59–65. doi: 10.1289/ehp.1204996

22. Zablotska L.B., Ron E., Rozhko A.V., Hatch M., Polyanskaya O.N., Brenner A.V., Lubin J., Romanov G.N., McConnell R.J., O’Kane P., ... Masyakin V.B. Thyroid cancer risk in Belarus among children and adolescents exposed to radioiodine after the Chernobyl accident. *Br. J. Cancer.* 2011;104(1):181–187. doi: 10.1038/sj.bjc.6605967

23. Azizova T.V., Muirhead C.R., Druzhinina M.B., Grigoryeva E.S., Vlasenko E.V., Sumina M.V., O’Hagan J.A., Zhang W., Haylock R.G., Hunter N. Cerebrovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948–1958. *Radiat. Res.* 2010;174(6):851–864. doi: 10.1667/RR1928.1

24. Азизова Т.В., Мосеева М.Б., Григорьева Е.С., Муирхед К.Р., Хантер Н., Хэйлок Р.Д.Э., Охэген Ж.А. Риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у работников, подвергшихся профессиональному облучению. *Радиаци. биол. Радиоэкол.* 2012; 52(2):158–166.

Azizova T.V., Moseeva M.B., Grigor’eva E.S., Muirkhed C.R., Hunter N., Haylokh R.G., O’Hagan J.A. Mortality risk of cardiovascular diseases for occupationally exposed workers. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology.* 2012; 52(2):158–166. [In Russian].

25. Азизова Т.В., Хэйлок Р., Мосеева М.Б., Пикзулина М.В., Григорьева Е.С. Риск заболеваемости и смертности от цереброваскулярных заболеваний в когорте работников ПО «Маяк»: 1948–1982. *Мед. радиол. и радиаци. безопас.* 2015;60(4):43–61.

Azizova T.V., Haylock R., Moseeva M.B., Pikulina M.V., Grigorieva E.S. Cerebrovascular diseases incidence and mortality in an extended Mayak Worker Cohort: 1948–1982. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost’ = Medical Radiology and Radiation Safety.* 2015;60(4):43–61. [In Russian].

26. Соловьев В.Ю., Краснюк В.И. О возможных ошибках в оценке радиационного риска неонкологических последствий у работников предприятия ПО «Маяк». *Мед. радиол. и радиаци. безопасность.* 2018;63(6):83–84. doi: 10.12737/article\_5c0bdefea14005.22956834

Soloviev V.Yu., Krasnyuk V.I. On possible mistakes in the estimation of radiation risk non-cancer effects in Mayak plant workers. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost’ = Medical Radiology and Radiation Safety.* 2018;63(6):83–84. [In Russian]. doi: 10.12737/article\_5c0bdefea14005.22956834

27. Wakeford R. Overview of epidemiological studies of nuclear workers: opportunities, expectations, and limitations. *J. Radiol. Prot.* 2021;41(4):1–17. doi: 10.1088/1361-6498/ac0df4

28. Little M.P., Tawn E.J., Tzoulaki I., Wakeford R., Hildebrandt G., Paris F., Tapio S., Elliott P. Review and

meta-analysis of epidemiological associations between low/moderate doses of ionising radiation and circulatory disease risks, and their possible mechanisms. *Radiat. Environ. Biophys.* 2010;49(2):139–153. doi: 10.1007/s00411-009-0250-z

29. Azizova T.V., Bannikova M.V., Grigoryeva E.S., Rybkina V.L. Risk of malignant skin neoplasms in a cohort of workers occupationally exposed to ionizing radiation at low dose rates. *PLoS One.* 2018;13:e0205060. doi: 10.1371/journal.pone.0205060

30. Little M.P., Charles M.W. The risk of non-melanoma skin cancer incidence in the Japanese atomic bomb survivors. *Int. J. Radiat. Biol.* 1997;71(5):589–602. doi: 10.1080/095530097143923

31. Ruiz-Saurí A., Valencia-Villa G., Romanenko A., Pérez J., García R., García H., Benavent J., Sancho-Tello M., Carda C., Llombart-Bosch A. Influence of exposure to chronic persistent low-dose ionizing radiation on the tumor biology of clear-cell renal-cell carcinoma. An immunohistochemical and morphometric study of angiogenesis and vascular related factors. *Pathol. Oncol. Res.* 2016;22(4):807–815. doi: 10.1007/s12253-016-0072-7

32. Romanenko A., Morell-Quadreny L., Ramos D., Nepomnyaschiy V., Vozianov A., Llombart-Bosch A. Extracellular matrix alterations in conventional renal cell carcinomas by tissue microarray profiling influenced by the persistent, long-term, low-dose ionizing radiation exposure in humans. *Virchows Arch.* 2006;448(5):584–590. doi: 10.1007/s00428-006-0160-2

33. Leuraud K., Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D., Gillies M., Haylock R., Moissonnier M., Schubauer-Berigan M.K., Thierry-Chef I., Kestiniene A., Laurier D. Risk of cancer associated with low-dose radiation exposure: comparison of results between the INWORKS nuclear workers study and the A-bomb survivors study. *Radiat. Environ. Biophys.* 2021;60(1):23–39. doi: 10.1007/s00411-020-00890-7

34. Cardarelli J.J., Ulsh B.A. It is time to move beyond the linear no-threshold theory for low-dose radiation protection. *Dose Response.* 2018;16(3):1559325818779651. doi: 10.1177/1559325818779651

35. Karam P.A., Leslie S.A. Calculations of background beta-gamma radiation dose through geologic time. *Health Phys.* 1999;77(6):662–667. doi: 10.1097/00004032-199912000-00010

36. Baldwin J., Grantham V. Radiation hormesis: historical and current perspectives. *J. Nucl. Med. Technol.* 2015;43(4):242–246. doi: 10.2967/jnmt.115.166074

37. Calabrese E.J. Model uncertainty via the integration of hormesis and LNT as the default in cancer risk assessment. *Dose Response.* 2015;13(4):1559325815621764. doi: 10.1177/1559325815621764

38. Doss M. Linear no-threshold model vs. radiation hormesis. *Dose Response*. 2013;11(4):480–497. doi: 10.2203/dose-response.13-005.Doss
39. Mitchel R.E. The dose window for radiation-induced protective adaptive responses. *Dose Response*. 2009;8(2):192–208. doi: 10.2203/dose-response.09-039.Mitchel
40. Doss M. Are we approaching the end of the linear no-threshold era? *J. Nucl. Med.* 2018;59(12):1786–1793. doi: 10.2967/jnumed.118.217182
41. UNSCEAR 2017 Report. Annex B: Epidemiological studies of cancer risk due to low-dose-rate radiation from environmental sources. New York: United Nations, 2017. 194 p.
42. Rühm W., Azizova T., Bouffler S., Cullings H.M., Grosche B., Little M.P., Shore R.S., Walsh L., Woloschak G.E. Typical doses and dose rates in studies pertinent to radiation risk inference at low doses and low dose rates. *J. Radiat. Res.* 2018;59(suppl\_2):ii1–ii10. doi: 10.1093/jrr/rrx093
43. Braga-Tanaka I. 3rd, Tanaka S., Kohda A., Takai D., Nakamura S., Ono T., Tanaka K., Komura J.I. Experimental studies on the biological effects of chronic low dose-rate radiation exposure in mice: overview of the studies at the Institute for Environmental Sciences. *Int. J. Radiat. Biol.* 2018;94(5):423–433. doi: 10.1080/09553002.2018.1451048
44. UNSCEAR 1994 Report. Annex B: Adaptive responses to radiation in cells and organisms. New York: United Nations, 1994. 274 p.
45. UNSCEAR 2000 Report. Annex B: Exposures from natural radiation sources. Annex G: Biological effects at low radiation doses. New York: United Nations, 2000. 105 p.
46. Doss M. Future of radiation protection regulations. *Health Phys.* 2016;110(3):274–275. doi: 10.1097/HP.0000000000000381
47. Heidenreich W.F., Paretzke H.G., Jacob P. No evidence for increased tumour rates below 200 mSv in the atomic bomb survivors data. *Radiat. Environ. Biophys.* 1997;36(3):205–207. doi: 10.1007/s004110050073
48. González A.J. Radiation safety standards and their application: international policies and current issues. *Health Phys.* 2004;87(3):258–272. doi: 10.1097/01.hp.0000130400.90548.5e
49. UNSCEAR 2010 Report. Summary of low-dose radiation effects on health. New York: United Nations, 2010. 106 p.
50. Rühm W., Woloschak G.E., Shore R.E., Azizova T.V., Grosche B., Niwa O., Akiba S., Ono T., Suzuki K., Iwasaki T., ... Hamada N. Dose and dose-rate effects of ionizing radiation: a discussion in the light of radiological protection. *Radiat. Environ. Biophys.* 2015;54(4):379–401. doi: 10.1007/s00411-015-0613-6
51. Rühm W., Azizova T.V., Boufer S.D., Little M.P., Shore R.E., Walsh L., Woloschak G.E. Dose-rate effects in radiation biology and radiation protection. *Ann. ICRP*. 2015;45(1\_suppl):262–279. doi: 10.1177/0146645316629336
52. Jacob P., Rühm W., Walsh L., Blettner M., Hammer G., Zeeb H. Is cancer risk of radiation workers larger than expected? *Occup. Environ. Med.* 2009;66(12):789–796. doi: 10.1136/oem.2008.043265
53. Haley B.M., Paunesku T., Grdina D.J., Woloschak G.E. The increase in animal mortality risk following exposure to sparsely ionizing radiation is not linear quadratic with dose. *PLoS One*. 2015;10(12):e0140989. doi: 10.1371/journal.pone.0140989
54. Булдаков Л.А., Демин С.Н., Косенко М.М., Костюченко В.А., Кошурникова Н.А., Крестинина Л.И., Сауров М.М., Терновский И.А., Токарская З.Б., Шведов З.Б. Медицинские последствия радиационной аварии на Южном Урале. *Мед. радиол.* 1990;35(12):11–15.
- Buldakov L.A., Demin S.N., Kosenko M.M., Kostyuchenko V.A., Koshurnikova N.A., Krestinina L.I., Saurov M.M., Ternovskii I.A., Tokarskaia Z.B., Shvedov Z.B. The medical sequelae of the radiation accident in the Southern Urals in 1957. *Meditsinskaya radiologiya = Medical Radiology*. 1990;35(12):11–15. [In Russian].
55. Kostyuchenko V.A., Krestinina L.Yu. Long-term irradiation effects in the population evacuated from the east-Urals radioactive trace area. *Sci. Total. Environ.* 1994;142:119–125. doi: 10.1016/0048-9697(94)90080-9
56. Окладникова Н.Д., Пестерникова В.С., Азизова Т.В., Сумина М.В., Кабашева Н.Я., Беляева З.Д., Февралев А.М. Состояние здоровья персонала завода по переработке отработавшего ядерного топлива. *Мед. труда и пром. экол.* 2000;(6):10–14.
- Okladnikova N.D., Pesternikova V.S., Azizova T.V., Sumina M.V., Kabasheva N.Ya., Belyaeva Z.D., Fevraliev A.M. Health status among the staff at the nuclear waste processing plant. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2000;(6):10–14. [In Russian].
57. Tokarskaya Z.B., Scott B.R., Zhuntova G.V., Okladnikova N.D., Belyaeva Z.D., Khokhryakov V.F., Schöllnberger H., Vasilenko E.K. Interaction of radiation and smoking in lung cancer induction among workers at the Mayak nuclear enterprise. *Health Phys.* 2002;83(6):833–846. doi: 10.1097/00004032-200212000-00011
58. Кабашева Н.Я., Окладникова Н.Д. Основные динамические показатели и структура заболеваемости с временной потерей трудоспособности у работников реакторной промышленности. *Гигиена труда и проф. заболевания*. 1992;(8):22–24.
- Kabasheva N.Ya., Okladnikova N.D. The main dynamic parameters and structure of morbidity with the transitory disablement in nuclear reactor workers. *Gigiyena truda i professional'nyye zabolevaniya*

= *Occupational Hygiene and Professional Diseases*. 1992;(8):22–24. [In Russian].

59. Аклеев А.В., Косенко М.М., Крестинина Л.Ю., Шалагинов С.А., Дегтева М.О., Старцев Н.В. Здоровье населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях уральского региона. М.: РАДЭКОН, 2001. 195 с.

Akleyev A.V., Kossenko M.M., Krestinina L.Yu., Shalaginov S.A., Degteva M.O., Startsev N.V. Health status of population exposed to environmental contamination in the Southern Urals. Moscow: Radekon; 2001. 195 p. [In Russian].

60. Аклеев А.В., Престон Д., Крестинина Л.Ю. Медико-биологические последствия хронического облучения человека. *Мед. труда и пром. экол.* 2004;(3):30–36.

Akleyev A.V., Preston D., Krestinina L.Yu. Medical and biological consequences of human's chronic exposure to radiation. *Meditcina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2004;(3):30–36. [In Russian].

61. UNSCEAR 1994 Report. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Annex A: Epidemiological studies of radiation carcinogenesis. New York: United Nations, 1994. 274 p.

62. Akleyev A.V., Krestinina L.Yu., Degteva M.O., Tolstykh E.I. Consequences of the radiation accident at the Mayak production association in 1957 (the “Kyshtym Accident”). *J. Radiol. Prot.* 2017;37(3):R19–42. doi: 10.1088/1361-6498/aa7f8d

63. Аклеев А.В., Крестинина Л.Ю. Канцерогенный риск у жителей прибрежных сел реки Теча. *Вестн. РАМН*. 2010;(6):34–39.

Akleyev A.V., Krestinina L.Yu. Carcinogenic risk in residents of the Techa riverside villages. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2010;(6):34–39. [In Russian].

64. Krestinina L.Yu., Davis F.G., Schonfeld S., Preston D.L., Degteva M., Epifanova S., Akleyev A.V. Leukaemia incidence in the Techa River Cohort: 1953–2007. *Br. J. Cancer*. 2013;109(11):2886–2893. doi: 10.1038/bjc.2013.614

65. Ostroumova E., Gagnière B., Laurier D., Gudkova N., Krestinina L., Verger P., Hubert P., Bard D., Akleyev A., Tirmarche M., Kossenko M. Risk analysis of leukaemia incidence among people living along the Techa River: a nested case-control study. *J. Radiol. Prot.* 2006;26(1):17–32. doi: 10.1088/0952-4746/26/1/001

66. Ostroumova E., Preston D.L., Ron E., Krestinina L., Davis F.G., Kossenko M., Akleyev A. Breast cancer incidence following low-dose rate environmental exposure: Techa River Cohort, 1956–2004. *Br. J. Cancer*. 2008;99(11):1940–1945. doi: 10.1038/sj.bjc.6604775

67. Azizova T.V., Grigoryeva E.S., Haylock R.G., Pikulina M.V., Moseeva M.B. Ischaemic heart disease incidence and mortality in an extended cohort of May-

ak workers first employed in 1948–1982. *Br. J. Radiol.* 2015;88(1054):20150169. doi: 10.1259/bjr.20150169

68. Ivanov V.K., Maksimov M.A., Chekin S.Y., Petrov A.V., Biryukov A.P., Kruglova Z.G., Matyash V.A., Tsyb A.F., Manton K.G., Kravchenko J.S. The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers. *Health Phys.* 2006;90(3):199–207. doi: 10.1097/01.HP.0000175835.31663.ea

69. Kashcheev V.V., Chekin S.Y., Maksimov M.A., Tumanov K.A., Menyaylo A.N., Kochergina E.V., Kashcheeva P.V., Gorsky A.I., Shchukina N.V., Karpenko S.V., Ivanov V.K. Radiation-epidemiological study of cerebrovascular diseases in the cohort of Russian recovery operation workers of the Chernobyl accident. *Health Phys.* 2016;111(2):192–197. doi: 10.1097/HP.0000000000000523

70. Moseeva M.B., Azizova T.V., Grigoryeva E.S., Haylock R. Risks of circulatory diseases among Mayak PA workers with radiation doses estimated using the improved Mayak Worker Dosimetry System 2008. *Radiat. Environ. Biophys.* 2014;53(2):469–477. doi: 10.1007/s00411-014-0517-x

71. Azizova T.V., Muirhead C.R., Moseeva M.B., Grigoryeva E.S., Sumina M.V., O'Hagan J., Zhang W., Haylock R.J., Hunter N. Cerebrovascular diseases in nuclear workers first employed at the Mayak PA in 1948–1972. *Radiat. Environ. Biophys.* 2011;50(4):539–552. doi: 10.1007/s00411-011-0377-6

72. Jargin S.V. Radiation safety and hormesis. *Front. Public Health*. 2020;8:278. doi: 10.3389/fpubh.2020.00278

73. Azizova T.V., Zhuntova G.V., Haylock R.G., Moseeva M.B., Grigoryeva E.S., Hunter N., Bannikova M.V., Belyaeva Z.D., Bragin E. Chronic bronchitis in the cohort of Mayak workers first employed 1948–1958. *Radiat. Res.* 2013;180(6):610–621. doi: 10.1667/RR13228.1

74. Azizova T.V., Haylock R.G., Moseeva M.B., Bannikova M.V., Grigoryeva E.S. Cerebrovascular diseases incidence and mortality in an extended Mayak Worker Cohort 1948–1982. *Radiat. Res.* 2014;182(5):529–544. doi: 10.1667/RR13680.1

75. Азизова Т.В., Кузнецова К.В., Банникова М.В., Сумина М.В., Багаева Я.П., Азизова Е.В., Фотьева Н.П., Крупенина Л.Н. Заболеваемость атеросклерозом аорты среди работников, подвергшихся профессиональному облучению. *Мед. труда и пром. экол.* 2014;(11):1–6.

Azizova T.V., Kuznetsova K.V., Bannikova M.V., Sumina M.V., Bagaeva Ya.P., Azizova E.V., Fot'eva N.P., Krupenina L.N. Prevalence of aortal atherosclerosis in workers underwent occupational irradiation. *Meditcina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2014;(11):1–6. [In Russian].

76. Азизова Т.В., Банникова М.В., Мосеева М.В., Григорьева Е.С., Крупенина Л.Н. Заболеваемость

цереброваскулярными болезнями в когорте работников, подвергшихся профессиональному пролонгированному облучению. *Ж. неврол. и психиатрии*. 2014;114(12):128–132. doi: 10.17116/jnevro2014114121128-132

Azizova T.V., Bannikova M.V., Moseeva M.V., Grigor'eva E.S., Krupenina L.N. Cerebrovascular disease incidence in workers occupationally exposed to radiation over prolonged time periods. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(12):128–132. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro2014114121128-132

77. Krestinina L.Yu., Epifanova S., Silkin S., Mikryukova L., Degteva M., Shagina N., Akleyev A. Chronic low-dose exposure in the Techa River Cohort: risk of mortality from circulatory diseases. *Radiat. Environ. Biophys.* 2013;52(1):47–57. doi: 10.1007/s00411-012-0438-5

78. Мосеева М.Б., Азизова Т.В., Мюирхед К.Р., Григорьева Е.С., Власенко Е.В., Сумина М.В., Охэген Ж.А., Занг У., Хэйлок Р.Дж., Хантер Н. Риск заболеваемости цереброваскулярными заболеваниями в когорте работников ПО «Маяк», впервые нанятых на работу в период 1948–1958 гг. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2012;52(2):149–157.

Moseeva M.B., Azizova T.V., Muirhed C.R., Grigor'eva E.S., Vlasenko E.V., Sumina M.V., O'Hagan J.A., Zang W., Haylock R.G., Hunter N. Risk of cerebrovascular disease incidence in the cohort of Mayak production association workers first employed during 1948–1958. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology*. 2012;52(2):149–157. [In Russian].

79. Yablokov A.V. Non-malignant diseases after the Chernobyl catastrophe. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009;1181:58–160. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04826.x

80. Azizova T.V., Bannikova M.V., Grigorieva E.S., Bagaeva Y.P., Azizova E.V. Risk of lower extremity arterial disease in a cohort of workers occupationally exposed to ionizing radiation over a prolonged period. *Radiat. Environ. Biophys.* 2016;55(2):147–159. doi: 10.1007/s00411-016-0645-6

81. Simonetto C., Schöllnberger H., Azizova T.V., Grigoryeva E.S., Pikulina M.V., Eidemüller M. Cerebrovascular diseases in workers at Mayak PA: The difference in radiation risk between incidence and mortality. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125904. doi: 10.1371/journal.pone.0125904

82. UNSCEAR 2006 Report. Annex B: Epidemiological evaluation of cardiovascular disease and other non-cancer diseases following radiation exposure. New York: United Nations, 2006. 63 p.

83. Authors on behalf of ICRP, Stewart F.A., Akleyev A.V., Hauer-Jensen M., Hendry J.H., Kleiman N.J., Macvittie T.J., Aleman B.M., Edgar A.B., Mabuchi K.,

... Wallace W.H. ICRP publication 118: ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs – threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. *Ann. ICRP*. 2012;41(1-2):1–322. doi: 10.1016/j.icrp.2012.02.001

84. Baselet B., Rombouts C., Benotmane A.M., Baatout S., Aerts A. Cardiovascular diseases related to ionizing radiation: The risk of low-dose exposure (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2016;38(6):1623–1641. doi: 10.3892/ijmm.2016.2777

85. Darby S.C., Cutter D.J., Boerma M., Constine L.S., Fajardo L.F., Kodama K., Mabuchi K., Marks L.B., Mettler F.A., Pierce L.J., ... Shore R.E. Radiation-related heart disease: Current knowledge and future prospects. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;76(3):656–665. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.064

86. National Research Council. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation (BEIR VII Phase 2). Washington: National Academy Press, 2006. 423 p.

87. Schultz-Hector S. Radiation-induced heart disease: review of experimental data on dose response and pathogenesis. *Int. J. Radiat. Biol.* 1992;61(2):149–160. doi: 10.1080/09553009214550761

88. UNSCEAR 1962 Report. Annex D: Somatic effects of radiation. New York: United Nations, 1962. 8 p.

89. Дудченко Н.Н., Окладникова Н.Д. Ишемическая болезнь сердца у работников радиохимического производства, подвергающихся хроническому радиационному воздействию в дозах менее ПДД. *Мед. труда и пром. экол.* 1995;(6):7–10.

Dudchenko N.N., Okladnikova N.D. Coronary artery disease among workers engaged into radiochemical production and chronically exposed to radiation doses under the maximal allowable values. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 1995;(6):7–10. [In Russian].

90. Окладникова Н.Д., Сумина М.В., Пестерникова В.С., Азизова Т.В., Кабашева Н.Я. Отдаленные последствия внешнего гамма-облучения по результатам наблюдения за персоналом первого в стране предприятия атомной промышленности. *Клин. мед.* 2007;85(10):21–27.

Okladnikova N.D., Sumina M.V., Pesternikova V.S., Azizova T.V., Kabasheva N.Ya. Long-term consequences of external gamma-radiation according to the results of the observation of the personnel of the first atomic industry in the country. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2007;85(10):21–27. [In Russian].

91. Брагин Е.В., Азизова Т.В., Банникова М.В. Риск заболеваемости старческой катарактой у работников предприятия атомной промышленности. *Вестн. офтальмол.* 2017;133(2):57–63. doi: 10.17116/oftalma2017133257-63

Bragin E.V., Azizova T.V., Bannikova M.V. Risk of senile cataract among nuclear industry workers. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology*.

2017;133(2):57–63. [In Russian]. doi: 10.17116/oftalma2017133257-63

92. Азизова Т.В., Брагин Е.В., Хамада Н., Банникова М.В. Оценка риска заболеваемости старческой катарактой в когорте работников предприятия атомной промышленности ПО «Маяк». *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. 2018;63(4):15–21. doi: 10.12737/article\_5b83b0430902e8.35861647

Azizova T.V., Bragin E.V., Hamada N., Bannikova M.V. Risk assessment of senile cataract incidence in a cohort of nuclear workers of Mayak Production Association. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(4):15–21. [In Russian]. doi: 10.12737/article\_5b83b0430902e8.35861647

93. Туков А.Р., Каширина О.Г. К статье Азизовой Т.В., Брагина Е.В., Хамада Н., Банниковой М.В. Заболеваемость старческой катарактой в когорте работников предприятия атомной промышленности ПО «Маяк». *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. 2018;63(6):82. doi: 10.12737/article\_5c0b8b4bcd76d1.44560283

Tukov A.R., Kashirina O.G. To the article of T.V. Azizova, E.V. Bragin, N. Hamada, M.V. Bannikova. Risk assessment of senile cataract incidence in a cohort of nuclear workers of Mayak Production Association. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(6):82. [In Russian]. doi: 10.12737/article\_5c0b8b4bcd76d1.44560283

94. Azizova T.V., Bragin E.V., Hamada N., Bannikova M.V. Risk of cataract incidence in a cohort of Mayak PA workers following chronic occupational radiation exposure. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164357. doi: 10.1371/journal.pone.0164357

95. Hamada N., Azizova T.V., Little M.P. An update on effects of ionizing radiation exposure on the eye. *Br. J. Radiol.* 2020;93(1115):20190829. doi: 10.1259/bjr.20190829

96. Azizova T.V., Hamada N., Bragin E.V., Bannikova M.V., Grigoryeva E.S. Risk of cataract removal surgery in Mayak PA workers occupationally exposed to ionizing radiation over prolonged periods. *Radiat. Environ. Biophys.* 2019;58(2):139–149. doi: 10.1007/s00411-019-00787-0

97. Jargin S.V. Overestimation of medical consequences of radioactive contaminations in the Former Soviet Union. In: *Advances in Environmental Research*. Hauppauge, N.Y.: Nova Science Publishers, 2021;83(3). doi: 10.52305/BPZX5742

98. Гуськова А.К. 50 лет атомной промышленности России – глазами врача. *Атомная энергия*. 1999;87(6):479–485.

Guskova A.K. Fifty years of the nuclear industry in Russia – through the eyes of a physician. *Atomnaya energiya = Atomic Energy*. 1999;87(6):479–485. [In Russian].

99. UNSCEAR 1982 Report. Annex J: Non-Stochastic Effects of Irradiation. New York: United Nations, 1982. 86 p.

100. Ainsbury E.A., Bouffler S.D., Dörr W., Graw J., Muirhead C.R., Edwards A.A., Cooper J. Radiation cataractogenesis: A review of recent studies. *Radiat. Res.* 2009;172(1):1–9. doi: 10.1667/RR1688.1

101. Hammer G.P., Scheidemann-Wesp U., Samkange-Zeeb F., Wicke H., Neriishi K., Blettner M. Occupational exposure to low doses of ionizing radiation and cataract development: A systematic literature review and perspectives on future studies. *Radiat. Environ. Biophys.* 2013;52(3):303–319. doi: 10.1007/s00411-013-0477-6

102. Little M.P. A review of non-cancer effects, especially circulatory and ocular diseases. *Radiat. Environ. Biophys.* 2013;52(4):435–449. doi: 10.1007/s00411-013-0484-7

103. Uwineza A., Kalligeraki A.A., Hamada N., Jarrin M., Quinlan R.A. Cataractogenic load – A concept to study the contribution of ionizing radiation to accelerated aging in the eye lens. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2019;779:68–81. doi: 10.1016/j.mrrev.2019.02.004

104. McCarron R.A., Barnard S.G., Babini G., Dalke C., Graw J., Leonardi S., Mancuso M., Moquet J.E., Pawliczek D., Pazzaglia S., De Stefano I., Ainsbury E.A. Radiation-induced lens opacity and cataractogenesis: A lifetime study using mice of varying genetic backgrounds. *Radiat. Res.* 2022;197(1):57–66. doi: 10.1667/RADE-20-00266.1

105. Ainsbury E.A., Dalke C., Hamada N., Benadjaoud M.A., Chumak V., Ginjaume M., Kok J.L., Mancuso M., Sabatier L., Struelens L., Thariat J., Jourdain J.R. Radiation-induced lens opacities: Epidemiological, clinical and experimental evidence, methodological issues, research gaps and strategy. *Environ. Int.* 2021;146:106213. doi: 10.1016/j.envint.2020.106213

106. Little M.P., Cahoon E.K., Kitahara C.M., Simon S.L., Hamada N., Linet M.S. Occupational radiation exposure and excess additive risk of cataract incidence in a cohort of US radiologic technologists. *Occup. Environ. Med.* 2020;77(1):1–8. doi: 10.1136/oemed-2019-105902

107. Azizova T.V., Hamada N., Grigoryeva E.S., Bragin E.V. Risk of various types of cataracts in a cohort of Mayak workers following chronic occupational exposure to ionizing radiation. *Eur. J. Epidemiol.* 2018;33(12):1193–1204. doi: 10.1007/s10654-018-0450-4

108. Neriishi K., Nakashima E., Akahoshi M., Hida A., Grant E.J., Masunari N., Funamoto S., Minamoto A., Fujiwara S., Shore R.E. Radiation dose and cataract surgery incidence in atomic bomb survivors, 1986–2005. *Radiology*. 2012;265(1):167–174. doi: 10.1148/radiol.12111947

109. Shore R.E. Radiation and cataract risk: Impact of recent epidemiologic studies on ICRP judgments.

- Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2016;770(Pt B):231–237. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.06.006
110. Worgul B.V., Smilenov L., Brenner D.J., Vazquez M., Hall E.J. Mice heterozygous for the ATM gene are more sensitive to both X-ray and heavy ion exposure than are wildtypes. *Adv. Space Res.* 2005;35(2):254–259. doi: 10.1016/j.asr.2005.01.030
111. Ainsbury E.A., Barnard S., Bright S., Dalke C., Jarrin M., Kunze S., Tanner R., Dynlacht J.R., Quinlan R.A., Graw J., Kadhim M., Hamada N. Ionizing radiation induced cataracts: Recent biological and mechanistic developments and perspectives for future research. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2016;770(Pt B):238–261. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.07.010
112. Азизова Т.В., Коробкин А.В., Осовец С.В., Банникова М.В. «Латентный» период развития острого лейкоза в когорте работников ПО «Маяк». *Хроническое радиационное воздействие: эффекты малых доз*: сб. тр. конф., Челябинск, 9–11 ноября 2010. С.14–15.
- Azizova T.V., Korobkin A.V., Osovets S.V., Bannikova M.V. Latency period of acute leukaemia in the cohort of Mayak workers. *Chronic radiation exposure: low-dose effects*: proc. conf., Chelyabinsk, 9–11 Nov 2010. P. 14–15.
113. Ivanov V.K., Gorski A.I., Tsyb A.F., Ivanov S.I., Naumenko R.N., Ivanova L.V. Solid cancer incidence among the Chernobyl emergency workers residing in Russia: estimation of radiation risks. *Radiat. Environ. Biophys.* 2004;43(1):35–42. doi: 10.1007/s00411-003-0223-6
114. Krestinina L.Yu., Davis F., Ostroumova E.V., Epifanova S.B., Degteva M.O., Preston D.L., Akleyev A.V. Solid cancer incidence and low-dose-rate radiation exposures in the Techa River cohort: 1956–2002. *Int. J. Epidemiol.* 2007;36(5):1038–1046. doi: 10.1093/ije/dym121
115. Sokolnikov M.E., Gilbert E.S., Preston D.L., Ron E., Shilnikova N.S., Khokhryakov V.V., Vasilenko E.K., Koshurnikova N.A. Lung, liver and bone cancer mortality in Mayak workers. *Int. J. Cancer.* 2008;123(4):905–911. doi: 10.1002/ijc.23581
116. Sokolnikov M., Preston D., Gilbert E., Schonfeld S., Koshurnikova N. Radiation effects on mortality from solid cancers other than lung, liver, and bone cancer in the Mayak worker cohort: 1948–2008. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117784. doi: 10.1371/journal.pone.0117784
117. Yablokov A.V. Oncological diseases after the Chernobyl catastrophe. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009;1181:161–191. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04827.x
118. Romanenko A., Morell-Quadreny L., Nepomnyaschy V., Vozianov A., Llombart-Bosch A. Pathology and proliferative activity of renal-cell carcinomas (RCCS) and renal oncocytomas in patients with different radiation exposure after the Chernobyl accident in Ukraine. *Int. J. Cancer.* 2000;87:880–883. doi: 10.1002/1097-0215(20000915)87:6<880::aid-ijc19>3.0.co;2-j
119. Romanenko A., Morell-Quadreny L., Nepomnyaschy V., Vozianov A., Llombart-Bosch A. Radiation sclerosing proliferative atypical nephropathy of peritumoral tissue of renal-cell carcinomas after the Chernobyl accident in Ukraine. *Virchows Arch.* 2001;438:146–153. doi: 10.1007/s004280000334
120. Romanenko A., Morell-Quadreny L., Ramos D., Vozianov A., Llombart-Bosch A. Alteration of apoptotic regulatory molecules in conventional renal cell carcinoma influenced by chronic long-term low-dose ionizing radiation exposure in humans revealed by tissue microarray. *Cancer Genomics Proteomics.* 2006;3(2):107–112.
121. Morell-Quadreny L., Romanenko A., Lopez-Guerrero J.A., Calabuig S., Vozianov A., Llombart-Bosch A. Alterations of ubiquitylation and sumoylation in conventional renal cell carcinomas after the Chernobyl accident: a comparison with Spanish cases. *Virchows Arch.* 2011;459(3):307–313. doi: 10.1007/s00428-011-1124-8
122. Romanenko A.M., Ruiz-Saurí A., Morell-Quadreny L., Valencia G., Vozianov A.F., Llombart-Bosch A. Microvessel density is high in clear-cell renal cell carcinomas of Ukrainian patients exposed to chronic persistent low-dose ionizing radiation after the Chernobyl accident. *Virchows Arch.* 2012;460(4):611–619. doi: 10.1007/s00428-012-1243-x
123. Yoshino S., Kato M., Okada K. Prognostic significance of microvessel count in low stage renal cell carcinoma. *Int. J. Urol.* 1995;2(3):156–160. doi: 10.1111/j.1442-2042.1995.tb00445.x
124. Jargin S.V. Renal cell carcinoma after Chernobyl: on the role of radiation vs. late detection. *Pathol. Oncol. Res.* 2015;21(3):845–846. doi: 10.1007/s12253-014-9787-5
125. Yablokov A.V., Nesterenko V.B., Nesterenko A.V. Consequences of the Chernobyl catastrophe for public health and the environment 23 years later. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009;1181:318–326. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04841.x
126. Jargin S. Thyroid cancer after Chernobyl: Re-evaluation needed. *Turk Patoloji Derg.* 2021;37(1):1–6. doi: 10.5146/tjpath.2020.01489
127. Ojovan M.I., Lee W.E. An introduction to nuclear waste immobilization. 2nd edn. Amsterdam: Elsevier, 2014. 362 p.
128. Mould R.F. The Chernobyl record. The definite history of Chernobyl catastrophe. Bristol and Philadelphia: Institute of Physics, 2000. 320 p.
129. Лихтарев И.А., Шандала Н.К., Гулько Г.М., Шандала А.М., Кайро И.А., Лось И.П., Лихтарева Т.М., Горицкий А.В., Чепурной Н.И. Динамика радиационной обстановки и оценка доз облучения жителей Киева после аварии на ЧАЭС. *Вестн. АМН СССР.* 1992;(2):49–54.

Likhtarev I.A., Shandala N.K., Gul'ko G.M., Shandala A.M., Kairo I.A., Los' I.P., Likhtareva T.M., Goritskii A.V., Chepurnoi N.I. Dynamics of the radiation conditions and evaluation of the radiation dosage of the inhabitants of Kiev following the accident at the Chernobyl Atomic Electric Power Station. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk Soyuzu Sovetskikh Sotsialisticheskikh Respublik = Annals of Academy of Medical Sciences of the Union of Soviet Socialist Republic*. 1992;(2):49–54.

130. Jargin S.V. Markers of radiogenic cancer vs. tumor progression: an overview of Chernobyl studies. *J. Cancer Sci*. 2021;8(1):1–7. doi: 10.13188/2377-9292.1000025

131. Сайдакова Н.А., Старцева Л.М., Кравчук Н.С. Стан урологічної допомоги населенню України. Річний звіт. Київ: МОЗ, 2007; 146–153.

Saydakova N.A., Startseva L.M., Kravchuk N.C. The state of urological assistance for the population in Ukraine. Annual Report. Kiev: Ministry of Health, 2007; 146–153. [In Ukrainian].

132. UNSCEAR 2018 White Paper. Evaluation of Data on Thyroid Cancer in Regions Affected by the Chernobyl Accident. New York: United Nations, 2018.

133. Stsjazhko V.A., Tsyb A.F., Tronko N.D., Souchkevitch G., Baverstock K.F. Childhood thyroid cancer since accident at Chernobyl. *BMJ*. 1995;310:801. doi: 10.1136/bmj.310.6982.801

134. Demidchik Yu.E., Saenko V.A., Yamashita S. Childhood thyroid cancer in Belarus, Russia, and Ukraine after Chernobyl and at present. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol*. 2007;51(5):748–762. doi: 10.1590/s0004-27302007000500012

135. Medina-Rico M., Ramos H.L., Lobo M., Romo J., Prada J.G. Epidemiology of renal cancer in developing countries: Review of the literature. *Can. Urol. Assoc. J*. 2018;12(3):E154–162. doi: 10.5489/cuaj.4464

136. Bay I.A., Oughton D.H. Social and economic effects. In: *Chernobyl – catastrophe and consequences*. Chichester: Springer, 2005; 239–266.

137. Демидчик Ю.Е., Контратович В.Л. Повторные хирургические вмешательства у детей, больных раком щитовидной железы. *Вопр. онкол*. 2003;49(3):366–369.

Demidchik Yu.E., Kontratovich V.A. Repeat surgery for recurrent thyroid cancer in children. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology*. 2003;49(3):366–369. [In Russian].

138. Фридман М.В., Маньковская С.В., Красько О.В., Демидчик Ю.Е. Клинико-морфологические особенности папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков в Республике Беларусь. *Вопр. онкол*. 2014;60(2):43–46.

Fridman M.V., Man'kovskaia S.V., Kras'ko O.V., Demidchik Yu.E. Clinical and morphological features of papillary thyroid cancer in children and adolescents in the republic of Belarus: Analysis of 936 post-Chernobyl carcinomas. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology*. 2014;60(2):43–46. [In Russian].

139. Jargin S.V. Thyroid neoplasia after Chernobyl: A comment. *Int. J. Cancer*. 2019;144(1):2897. doi: 10.1002/ijc.32208

140. Jargin S.V. Urological concern after nuclear accidents. *Urol. Ann*. 2018;10(3):240–242. doi: 10.4103/0974-7796.236525

141. Ebru T., Fulya O.P., Hakan A., Vuslat Y.C., Necdet S., Nuray C., Filiz O. Analysis of various potential prognostic markers and survival data in clear cell renal cell carcinoma. *Int. Braz. J. Urol*. 2017;43(3):440–454. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0521

142. Tomisawa M., Tokunaga T., Oshika Y., Tsuchida T., Fukushima Y., Sato H., Kijima H., Yamazaki H., Ueyama Y., Tamaoki N., Nakamura M. Expression pattern of vascular endothelial growth factor isoform is closely correlated with tumour stage and vascularisation in renal cell carcinoma. *Eur. J. Cancer*. 1999;35(1):133–137. doi: 10.1016/s0959-8049(98)00278-0

143. Jacobsen J., Rasmuson T., Grankvist K., Ljungberg B. Vascular endothelial growth factor as prognostic factor in renal cell carcinoma. *J. Urol*. 2000;163(1):343–347.

144. Zhang X., Yamashita M., Uetsuki H., Kakehi Y. Angiogenesis in renal cell carcinoma: Evaluation of microvessel density, vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinases. *Int. J. Urol*. 2002;9:509–514. doi: 10.1046/j.1442-2042.2002.00511.x

145. Gannon P.O., Lessard L., Stevens L.M., Forest V., Bégin L.R., Minner S., Tennstedt P., Schlomm T., Mes-Masson A.M., Saad F. Large-scale independent validation of the nuclear factor-kappa B p65 prognostic biomarker in prostate cancer. *Eur. J. Cancer*. 2013;49(10):2441–2448. doi: 10.1016/j.ejca.2013.02.026

146. Pyo J.S., Kang G., Kim D.H., Chae S.W., Park C., Kim K., Do S.I., Lee H.J., Kim J.H., Sohn J.H. Activation of nuclear factor- $\kappa$ B contributes to growth and aggressiveness of papillary thyroid carcinoma. *Pathol. Res. Pract*. 2013;209(4):228–232. doi: 10.1016/j.prp.2013.02.004

147. Balermipas P., Michel Y., Wagenblast J., Seitz O., Sipek F., Rödel F., Rödel C., Fokas E. Nuclear NF- $\kappa$ B expression correlates with outcome among patients with head and neck squamous cell carcinoma treated with primary chemoradiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2013;86(4):785–790. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.04.001

148. Giopanou I., Bravou V., Papanastasopoulos P., Lilis I., Aroukatos P., Papachristou D., Kounelis S., Papadaki H. Metadherin, p50, and p65 expression in epithelial ovarian neoplasms: an immunohistochemical study. *Biomed. Res. Int*. 2014;2014:178410. doi: 10.1155/2014/178410

149. Weichert W., Boehm M., Gekeler V., Bahra M., Langrehr J., Neuhaus P., Denkert C., Imre G., Weller C., Hofmann H.P., ... Kristiansen G. High expression of RelA/p65 is associated with activation of nuclear factor-kappa B-dependent signaling in pancre-

- atic cancer and marks a patient population with poor prognosis. *Br. J. Cancer*. 2007;97(4):523–530. doi: 10.1038/sj.bjc.6603878
150. Khare V., Tabassum S., Chatterjee U., Chatterjee S., Ghosh M.K. RNA helicase p68 deploys  $\beta$ -catenin in regulating RelA/p65 gene expression: implications in colon cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2019;38(1):330. doi: 10.1186/s13046-019-1304-y
151. Jargin S.V. Chromosomal rearrangements of RET/PTC in post-Chernobyl thyroid cancer. *Multidiscip. Cancer Invest.* 2020;4(2):28–35. doi: 10.30699/mci.4.2.28
152. Morton L.M., Karyadi D.M., Stewart C., Bogdanova T.I., Dawson E.T., Steinberg M.K., Dai J., Hartley S.W., Schonfeld S.J., Sampson J.N., ... Chanock S.J. Radiation-related genomic profile of papillary thyroid carcinoma after the Chernobyl accident. *Science*. 2021;372(6543):eabg2538. doi: 10.1126/science.abg2538
153. Hanscom T., McVey M. Regulation of error-prone DNA double-strand break repair and its impact on genome evolution. *Cells*. 2020;9(7):1657. doi: 10.3390/cells9071657
154. Korsholm L.M., Gál Z., Nieto B., Quevedo O., Boukoura S., Lund C.C., Larsen D.H. Recent advances in the nucleolar responses to DNA double-strand breaks. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(17):9449–9461. doi: 10.1093/nar/gkaa713
155. Wang X.S., Prensner J.R., Chen G., Cao Q., Han B., Dhanasekaran S.M., Ponnala R., Cao X., Varambally S., Thomas D.G., ... Chinnaiyan A.M. An integrative approach to reveal driver gene fusions from paired-end sequencing data in cancer. *Nat. Biotechnol.* 2009;27(11):1005–1011. doi: 10.1038/nbt.1584
156. Grosche B., Zhunussova T., Apsalikov K., Kesminiene A. Studies of health effects from nuclear testing near the Semipalatinsk Nuclear Test Site, Kazakhstan. *Cent. Asian J. Glob. Health.* 2015;4(1):127. doi: 10.5195/cajgh.2015.127
157. Zhumadilov K., Ivannikov A., Stepanenko V., Zharlyganova D., Toyoda S., Zhumadilov Z., Hoshi M. ESR dosimetry study of population in the vicinity of the Semipalatinsk Nuclear Test Site. *J. Radiat. Res.* 2013;54(4):775–779. doi: 10.1093/jrr/rrt008
158. Apsalikov K., Muldagaliev T., Apsalikov R., Serikkankyzy S., Zholambaeva Z. Radiation risk factors in incidence and mortality among exposed individuals of East Kazakhstan. *Cent. Asian J. Glob. Health.* 2014;2(Suppl.):105. doi: 10.5195/cajgh.2013.105
159. Jargin S.V. Some aspects of mutation research after a low-dose radiation exposure. *Mutat. Res.* 2012;749(1-2):101–102. doi: 10.1016/j.mrgentox.2012.09.002
160. Jargin S.V. On the genetic effects of low-dose radiation. *J. Environ. Occup. Health.* 2014;3:199–203. doi: 10.5455/jeos.20140929042654
161. Яргин С.В. Недостоверные публикации о радиационном канцерогенезе в районе Семипалатинска. *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. 2007;52(5):73–74.
- Jargin S.V. Non-reliable publications regarding radiation cancerogenesis incidence found in Semipalatinsk area. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Safety*. 2007;52(5):73–74. [In Russian].
162. Dubrova Y.E. Reply to the letter by S.V. Jargin. *Mutat. Res.* 2012;749(1-2):103–104. doi: 10.1016/j.mrgentox.2012.09.003
163. Simon S.L., Baverstock K.F., Lindholm C. World Health Organization; Radiation and Nuclear Safety Authority in Finland; National Cancer Institute. A summary of evidence on radiation exposures received near to the Semipalatinsk nuclear weapons test site in Kazakhstan. *Health Phys.* 2003;84(6):718–725. doi: 10.1097/00004032-200306000-00004
164. Gordeev K., Shinkarev S., Ilyin L., Bouville A., Hoshi M., Luckyanov N., Simon S.L. Retrospective dose assessment for the population living in areas of local fallout from the Semipalatinsk nuclear test site Part I: External exposure. *J. Radiat. Res.* 2006;47(Suppl.A):A129–136. doi: 10.1269/jrr.47.a129
165. Imanaka T., Fukutani S., Yamamoto M., Sakaguchi A., Hoshi M. Width and Center-axis location of the radioactive plume that passed over Dolon and nearby villages on the occasion of the first USSR A-bomb test in 1949. *J. Radiat. Res.* 2005;46(4):395–399. doi: 10.1269/jrr.46.395
166. Цыб А.Ф., Степаненко В.Ф., Питкевич В.А. Вокруг Семипалатинского полигона: радиозоологическая обстановка, дозы облучения населения в Семипалатинской области (по материалам отчета межведомственной комиссии). *Мед. радиол.* 1990;35(12):3–11.
- Tsyb A.F., Stepanenko V.F., Pitkevich V.A. Around the Semipalatinsk proving grounds: the radioecological situation and the population radiation doses in Semipalatinsk Province (based on data from the report of the Interdepartmental Commission). *Meditsinskaya radiologiya = Medical Radiology*. 1990;35(12):3–11. [In Russian].
167. Спиридонов С.И., Мукушева М.К., Шубина О.А., Соломатин В.М., Епифанова И.Э. Оценка доз облучения населения в результате радиоактивного загрязнения территории Семипалатинского испытательного полигона. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2008;48(2):218–224.
- Spiridonov S.I., Mukusheva M.K., Shubina O.A., Solomatin V.M., Epifanova I.E. The dose estimation to the population as a result of radioactive contamination of the Semipalatinsk Test area. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology*. 2008;48(2):218–224. [In Russian].
168. Little M.P., Azizova T.V., Hamada N. Low- and moderate-dose non-cancer effects of ionizing

radiation in directly exposed individuals, especially circulatory and ocular diseases: a review of the epidemiology. *Int. J. Radiat. Biol.* 2021;97(6):782–803. doi: 10.1080/09553002.2021.1876955

169. Jorgensen T.J. Dental x-rays and risk of meningioma. *Cancer.* 2013;119(2):463. doi: 10.1002/cncr.27710

**Information about the author:**

**Sergei V. Jargin**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4731-1853, e-mail: sjargin@mail.ru

**Сведения об авторе:**

**Сергей Вадимович Яргин**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4731-1853, e-mail: sjargin@mail.ru

*Поступила в редакцию 25.04.2022*

*После доработки 15.06.2022*

*Принята к публикации 29.06.2022*

*Received 25.04.2022*

*Revision received 15.06.2022*

*Accepted 29.06.2022*

## Нейрональная NO-синтаза в патогенезе метаболического синдрома

Л.А. Кузнецова, Н.Е. Басова, А.О. Шпаков

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН  
194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореца, 44*

### Резюме

Метаболический синдром (МС), который характеризуется ожирением, гипертонией, дислипидемией, резистентностью к инсулину, приобрел в последние годы характер эпидемии. Вследствие этого изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе развития МС и его осложнений, а также поиск новых терапевтических средств для их лечения являются одними из острейших проблем современной эндокринологии. В последние годы получены убедительные свидетельства того, что ключевую роль среди молекулярных причин МС играют функциональные изменения экспрессии, активности и регуляторных свойств нейрональной NO-синтазы (nNOS), катализирующей образование важнейшего вторичного посредника – оксида азота (NO), и зависимых от нее NO/цГМФ-сигнальных путей в мозге, миокарде и скелетных мышцах. В мозге nNOS ассоциирована с NMDA-рецепторами, гиперактивация которых при МС сопровождается избыточной стимуляцией nNOS и гиперпродукцией NO, что приводит к NO-индуцированному повреждению нейронов и нарушению центральной регуляции физиологических процессов и нейродегенерации. В миокарде при МС отмечаются изменения экспрессии и локализации nNOS, а также ее функционального взаимодействия с белками цитоскелета, что ведет к нарушениям сокращения миокарда и гипертрофии. В скелетных мышцах nNOS контролирует их сокращение, окислительный метаболизм, вовлечена в регуляцию расслабления сосудов, а также участвует в регуляции глюкозного транспорта. Снижение экспрессии и активности nNOS, а также дизрегуляция ее активности при МС вызывают нарушения этих процессов, вносят существенный вклад в развитие инсулиновой резистентности и ухудшение глюкозного гомеостаза. Таким образом, nNOS может рассматриваться как важная терапевтическая мишень при лечении МС и других метаболических расстройств, а также для предотвращения их осложнений со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем и опорно-двигательного аппарата.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, нейрональная NO-синтаза, оксид азота, мозг, миокард, скелетные мышцы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа поддержана Госзаданием № 120022600170-5.

**Благодарности.** Авторы благодарят А.С. Маслова за помощь в оформлении рисунков.

**Автор для переписки:** Кузнецова Л.А., e-mail: praskovia1231@mail.ru

**Для цитирования:** Кузнецова Л.А., Басова Н.Е., Шпаков А.О. Нейрональная NO-синтаза в патогенезе метаболического синдрома. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(4):33–48. doi: 10.18699/SSMJ20220403

## Neuronal nitric oxide synthases in the pathogenesis of metabolic syndrome

L.A. Kuznetsova, N.E. Basova, A.O. Shpakov

*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences  
194223 Saint-Petersburg, Thorez ave., 44*

## Abstract

The study of the molecular mechanisms of metabolic syndrome (MS) and its complications are among the most acute problems of modern endocrinology. Functional changes in the expression, activity, and regulatory properties of neuronal NO synthase (nNOS), which catalyzes the formation of the most important secondary mediator, nitric oxide (NO), and its dependent NO/cGMP signaling pathways in the brain, myocardium, and skeletal muscles, play a key role among the molecular causes of MS. In the brain, nNOS is associated with NMDA receptors, the hyperactivation of which in MS leads to excessive stimulation of nNOS and hyperproduction of NO, which leads to NO-induced damage to neurons and disruption of the central regulation of physiological processes and neurodegeneration. In the myocardium with MS, there are changes in the expression and localization of nNOS, as well as its functional interaction with cytoskeletal proteins, which leads to disorders of myocardial contraction and hypertrophy. In skeletal muscles, nNOS controls their contraction, oxidative metabolism, is involved in the regulation of vascular relaxation, and also participates in the regulation of glucose transport. A decrease in the expression and activity of nNOS, as well as dysregulation of its activity in MS, cause disturbances of these processes and make a significant contribution to the development of insulin resistance and deterioration of glucose homeostasis. Thus, nNOS can be considered an important therapeutic target in the treatment of MS and other metabolic disorders, as well as to prevent their complications from the nervous and cardiovascular systems and the musculoskeletal system.

**Key words:** metabolic syndrome, neuronal NO-synthase, nitric oxide, brain, myocardium, skeletal muscles.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The work was supported by State Assignment No. 120022600170-5.

**Acknowledgments.** The authors are grateful to A.S. Maslov for his help in preparing the drawings.

**Corresponding author:** Kuznetsova L.A., e-mail: praskovia1231@mail.ru

**Citation:** Kuznetsova L.A., Basova N.E., Shpakov A.O. Neuronal nitric oxide synthases in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(4):33–48. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220403

## Введение

Метаболический синдром (МС) – широко распространенное социально значимое заболевание, для которого характерны висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушенная толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность (ИР). У значительной части пациентов с МС развиваются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сахарный диабет 2-го типа (СД2). Одним из ключевых факторов возникновения МС является потребление избыточного количества пищи, что приводит к ожирению. В этих условиях снижается катаболизм аминокислот, что меняет продукцию монооксида азота (NO), важнейшего вазодилататора, тем самым вызывая изменения регуляции кровотока [1]. МС также сопровождается усилением продукции воспалительных факторов, что приводит как к системному воспалению, так и к активации воспалительных процессов в абдоминальном жире. В развитии системного воспаления при МС участвуют С-реактивный белок и воспалительные адипоцитокины [1–4], а также NO и опосредованный NO сигнальный путь [1–4]. Все это позволяет рассматривать NO, синтезирующие его ферменты и NO-зависимые сигнальные каскады, как исключительно важные компоненты патогенеза МС и его осложнений, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы.

Как хорошо известно, NO синтезируется NO-синтазами, катализирующими превращение L-аргинина в L-цитруллин и NO в реакции, требующей кислорода и кофакторов [5, 6]. У млекопитающих имеются три основные изоформы NO-синтаз, которые кодируются различными генами. Две изоформы, нейрональная (nNOS) и эндотелиальная (eNOS), экспрессируются конституционно и синтезируют NO при участии активатора –  $Ca^{2+}$ -связанного кальмодулина (CaM), в то время как третья изоформа, индуцибельная NO-синтаза (iNOS), экспрессируется под влиянием различных эндогенных и экзогенных факторов. Значительная часть исследований, посвященных роли NO-синтазных путей в развитии МС и его осложнений, относятся к eNOS, в то время как функционально родственная ей nNOS в этом отношении долгое время оставалась менее исследованной. Однако в последние годы появилось немало сведений о значительном вкладе этой изоформы в этиологию и патогенез ожирения, МС и СД2. Современному состоянию этой проблемы и будет посвящен настоящий обзор.

## Структура, механизмы действия и регуляторные свойства nNOS

Активная форма фермента представляет собой гомодимер, состоящий из двух субъединиц, каждая из которых имеет N-концевой оксигеназный домен и C-концевой редуктазный домен

[5, 6]. Оксигеназный домен содержит сайты для связывания субстрата (L-аргинина) и кофактора (тетрагидрибиоптерина,  $\text{BH}_4$ ), а также гема, типичного для цитохрома P-450. Редуктазный домен осуществляет связывание FMN, FAD и NADPH. При активации NO-синтазы флавины в редуктазном домене обеспечивают перенос электронов от NADPH к содержащему ион железа гему, локализованному в оксигеназном домене другой субъединицы, что приводит к генерации высокоактивного молекулярного иона кислорода и обеспечивает синтез NO. Генерация NO из L-аргинина реализуется в два этапа: сначала осуществляется его окисление в  $\text{N}^{\omega}$ -гидрокси-L-аргинин, требующее участия кислорода и NADPH, затем – дальнейшее окисление с образованием NO и L-цитруллин [5, 6]. Связывание CaM с димерным комплексом NO-синтазы позволяет выполнить перенос электронов с редуктазного домена одной субъединицы к оксигеназному домену, содержащему гем другой субъединицы, что является ключевым этапом синтеза NO [5, 6]. Мономеры nNOS способны переносить электроны от NADPH к FAD и FMN, но обладают низкой способностью восстанавливать молекулярный кислород до супероксид-аниона. В присутствии гема nNOS образует функционально активный гомодимер. Гем необходим для междоменного переноса электронов от флавин-связывающего редуктазного домена одной субъединицы фермента к гему оксигеназного домена другой субъединицы. Для каталитической активности nNOS требуется  $\text{Ca}^{2+}$ -связанная форма CaM. Для эффективного синтеза NO необходимы достаточные количества субстрата L-аргинина и кофактора  $\text{BH}_4$ . Катализируемая nNOS реакция, приводящая к образованию NO, описывается следующим суммарным уравнением:



У человека ген nNOS расположен на хромосоме 12 (12q24.2), имеет 29 экзонов и кодирует белок, включающий 1434 аминокислотных остатка (молекулярная масса  $\approx 160$  кДа). Транскрипты мРНК этого гена характеризуются тканевой специфичностью и, например, в нейронах и мышцах структурно различаются, что приводит к существованию изоформ nNOS, которые имеют различную каталитическую активность и регуляторные свойства. В настоящее время описано пять вариантов nNOS ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\mu$  и nNOS-2), которые генерируются в результате альтернативного сплайсинга. Изоформы  $\alpha$ ,  $\mu$  и nNOS-2 отличаются наличием PDZ-домена на их N-конце [5, 6]. Укороченная с N-конца изоформа  $\beta$  сохраняет ферментативную активность, но не име-

ет PDZ-домена, ответственного за ассоциацию nNOS с мембранами, в то время как изоформа  $\gamma$  вовсе лишена ферментативной активности. Изоформы фермента, не связанные с мембранами, локализованы в цитозоле. Дополнительная вставка длиной 34 аминокислотных остатка в молекуле изоформы  $\mu$  между редуктазным и оксигеназным доменами влияет на скорость переноса электронов между ними.

Имеется ряд белков, взаимодействующих с nNOS: белок постсинаптической плотности 95 (PSD95), CaM-зависимая протеинкиназа IIa (CaMKIIa), дистрофин, синтрофин и другие. PSD95 является важным адаптерным белком для nNOS в нейронах. Его взаимодействие с ферментом играет важную роль в контроле функционирования синапсов и регуляции гибели нейронов, индуцированной N-метил-D-аспарагиновой кислотой. Следует подчеркнуть, что NO, образуемый при активации nNOS, представляет собой сигнальную молекулу, имеющую решающее значение для функционирования мозга. Так, в центральной нервной системе NO участвует в регуляции синаптической пластичности, выживаемости нейронов, вазодилатации, состояния стенок сосудов, воспаления, иммунных процессов. Избыток NO, в том числе из-за гиперактивации nNOS, влечет за собой такие патологические процессы, как нейротоксичность, септический шок, нейропатическая боль [5–11].

Активность nNOS в норме и при патологии может регулироваться на нескольких уровнях: 1) доступностью субстрата L-аргинина, который может конкурировать с асимметричным диметиларгинином; 2) экспрессией мРНК или количеством белка nNOS; 3) взаимодействием с CaM; 4) присутствием и устойчивостью кофакторов фермента, включая  $\text{BH}_4$ ; 5) взаимодействием с такими регуляторными и адапторными белками, как PSD95, дистрофин, синтрофин; 6) посттрансляционными модификациями, такими как фосфорилирование и дефосфорилирование по остаткам Ser847 и Ser1412, которые осуществляются с участием CaMKII, Akt-киназы, протеинкиназы A, фосфатазы PP1 и приводят к активации или, напротив, к ингибированию фермента; 7) взаимодействием с белковым ингибитором nNOS (PIN, protein inhibitor of nNOS) [7, 10–14].

### Нейрональная NO-синтаза в мозге при MC

В мозге nNOS является преобладающей изоформой NO-синтаз – ее наличие показано в префронтальной коре, гиппокампе, гипоталамусе и ряде других областей [8, 9]. Она интенсивно экспрессируется в нейронах и, в меньшей степени, в астроцитах и нейрональных стволовых

клетках. В нейронах nNOS локализуется преимущественно на постсинаптической мембране и ассоциирована с глутаматными рецепторами N-метил-D-аспаратного типа (NMDAR) и белками, обеспечивающими «заякоривание» рецепторов в синапсе, в том числе с белком PSD95 [8]. В физиологических условиях умеренная стимуляция NMDAR глутаматом обеспечивает приток ионов кальция и связывание их с CaM, что приводит к стабилизации комплекса NMDAR/PSD95/nNOS, активации фермента и образованию NO [11, 12]. Наряду с этим NO способен по принципу обратной связи регулировать функции nNOS путем посттрансляционной модификации фермента, такой как обратимое S-нитрозилирование, представляющее собой присоединение NO к тиоловой группе цистеина в молекуле белка, или модификация тирозина, ведущая к образованию 3-нитротирозина.

В норме синтезируются невысокие, эффективно контролируемые количества NO, которые, взаимодействуя с растворимой формой гуанилатциклазы (sGC), приводят к повышению синтеза вторичного посредника цГМФ, регулирующего активность большого числа ферментов, ионных каналов и транскрипционных факторов. Эти события запускают сигнальные каскады, обеспечивающие нормальную синаптическую пластичность, дифференцировку и выживаемость нейронов [12, 15]. В синапсах NO также активирует зависимый от цАМФ транскрипционный фактор CREB, регулирующий долгосрочную потенцию и ответственный за обучение и память [12]. Однако в том случае, когда продуцируется недостаточное или, напротив, избыточное количество NO, это может приводить к патологическим изменениям, в том числе к когнитивному дефициту и нарушению функций сердечно-сосудистой системы. Имеются неоспоримые доказательства, что нарушения сигнального пути L-аргинин-nNOS-NO могут быть ассоциированы с MC, ССЗ, когнитивными дисфункциями [15]. Длительное ингибирование nNOS и снижение образования NO оказывает зависимое от возраста отрицательное влияние на сон и приводит к эндотелиальной дисфункции, а также способствует развитию гипертонии.

Использование препаратов L-аргинина, субстрата nNOS, позволяет устранить некоторые из этих нарушений. Даже кратковременное повышение содержания L-аргинина или нитратов в пище существенно увеличивает активность nNOS, а также продукцию и доступность NO при сердечной недостаточности, снижает атеросклероз сонных артерий и частоту ССЗ у пожилых женщин, в том числе страдающих MC. Таким образом, NO

не только играет важную роль в норме, но и имеет решающее значение для таких заболеваний, как MC, ССЗ, СД2, гипертония, а также при таких нарушениях функций мозга, как инсульт и нейродегенеративные заболевания.

В условиях патологии фермент nNOS способен образовывать не только NO, но и супероксид-анион, что является следствием нарушения протекания реакции сопряжения при синтезе NO. Молекула NO взаимодействует с супероксид-анионом, образуя пероксинитрит, который является мощным окислителем и наделен свойствами как сигнальной молекулы, так и токсичного соединения [9]. Установлено, что NO также модулирует активность ряда протеинкиназ, в частности митогенактивируемых киназ ERK1/2, Akt-киназы и Src-киназы, которые вовлечены в процессы пролиферации и дифференцировки нервных клеток [8, 12]. В нейронах NO отвечает за независимое от эндотелия расширение сосудов, вызывая нейрон-опосредуемую стимуляцию гладкомышечных клеток. Этот путь необходим для регулирования просвета артерий в мозге. Все эти процессы могут претерпевать негативные изменения в условиях изменения активности nNOS при MC [2, 9, 11, 12].

#### **Комплекс «NMDAR/PSD95/nNOS» в мозге и его роль в патогенезе MC**

Обнаружен естественный механизм ингибирования активности nNOS в мозге, который опосредуется при взаимодействии фермента с PIN – небольшим высококонсервативным белком, состоящим из 89 аминокислотных остатков [13]. Важно отметить, что PIN-связывающий домен имеется в nNOS (последовательность 161-245), но отсутствует в других изоформах NOS – eNOS и iNOS. Механизм PIN-индуцированного ингибирования nNOS включает связывание с ферментом, приводящее к дестабилизации его димерной структуры. Изучение распределения PIN в различных отделах мозга у крыс показало значительную его экспрессию в коре головного мозга, среднем мозге, гиппокампе и продолговатом мозге, показана определенная корреляция между экспрессией PIN и nNOS [14].

Мозг использует большое количество кислорода и АТФ для нормального функционирования и очень восприимчив к окислительному стрессу. Усиление окислительного стресса в гипоталамусе приводит к увеличению артериального давления в условиях ожирения и MC [16]. При MC отмечается повышение уровня PIN в различных отделах мозга, что приводит к ингибированию nNOS [16]. PIN препятствует димеризации и тем самым отменяет сопряжение редуктазного и оксигеназ-

ного доменов, образующих димер субъединиц фермента, что приводит к генерации супероксид-аниона и других активных форм кислорода и усилению окислительного стресса в микрососудах головного мозга, в том числе при МС и ожирении. Соответственно, нокаут гена *PIN* вызывает стабилизацию образования nNOS-димера и нормализацию продукции активных форм кислорода у крыс с МС, индуцированным диетой с высоким содержанием фруктозы [14, 16].

При МС происходит длительная, чрезмерная активация NMDAR, что ведет к избыточной стимуляции nNOS и повышенной продукции NO и, в результате, к прогрессированию как МС, так и нейродегенеративных изменений в мозге. Гиперпродукция NO вызывает интенсивное нитрозирование и нитрозилирование белков, что становится причиной нитрозирующего и окислительного стресса. Наряду с избыточным образованием пероксинитрит-ионов нарушается метаболизм нейронов, усиливается нейротоксичность, активируется апоптоз и нейропатические боли [11, 12]. Для предотвращения этого могут быть использованы биоактивные молекулы, нацеленные на модуляцию активности nNOS. Предлагаются два механизма такой модуляции: 1) прямое ингибирование фермента с помощью малых органических молекул; 2) подавление избыточной активации nNOS с помощью молекул, способных образовывать четвертичные комплексы с NMDAR, постсинаптическим белком PSD95 и nNOS и тем самым препятствующих образованию комплексов между ними [12].

Одним из тяжелых осложнений при МС и СД2 является нейропатическая боль. Все три изоформы NO-синтаз и их конечный продукт NO способны ее модулировать. В наибольшей степени важна гиперактивация NMDAR, приводящая к гиперактивации nNOS, что позволяет считать этот фермент решающим фактором, определяющим развитие гиперчувствительности к боли [9]. Действительно, накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что гиперактивация синаптических NMDAR может привести к аномальному притоку  $Ca^{2+}$  в постсинаптический нейрон с последующей чрезмерной стимуляцией активности nNOS посредством образования тройного комплекса NMDAR/PSD95/nNOS, перепроизводством NO, усилению нитрозирования или нитрозилирования некоторых белков и, в итоге, нитрозирующему стрессу. Наряду с этим избыток NO в результате реакции с супероксидным анион-радикалом ( $O_2^-$ ) образует высокореактивный и цитотоксичный окислитель – пероксинитрит ( $ONOO^-$ ), что усиливает перекисное окисление липидов [11, 17]. Вследствие этих событий нару-

шается нейротрансмиссия из-за митохондриальной дисфункции и синаптического повреждения [11]. При этом NO активирует MAPK p38 и другие нижестоящие сигнальные белки, ответственные за гибель нейронов, индуцируя апоптоз [18]. Следовательно, блокирование чрезмерно стимулированной nNOS можно рассматривать как мишень для ингибирования нейродегенерации и восстановления неврологических функций. На самом деле существует два различных способа ингибирования избытка NO, синтезированного с участием nNOS: блокирование этого фермента ингибиторами и ингибирование комплекса NMDAR/PSD95/nNOS [11].

Следует отметить, что в процессе старения мозг претерпевает морфологические и функциональные изменения в результате окислительного стресса. Это во многом обусловлено ослаблением системы антиоксидантной защиты, что приводит к образованию активных форм кислорода, включая супероксид-анион и перекись водорода, и активных форм азота, в том числе пероксинитрита ( $ONOO^-$ ), который может индуцировать гибель нейронов [19]. Поскольку многие функции мозга зависят от активности nNOS и интрацеребрального уровня NO, включая высвобождение нейротрансмиттеров, синаптическую пластичность и регуляцию электрической активности нейронов, то функциональные изменения nNOS-зависимых путей в мозге при старении неизбежно приводят к нарушению этих функций и способствуют развитию нейродегенерации, как и в случае МС [20, 21]. Однако данные об изменениях активности nNOS в мозге при МС и старении до сих пор немногочисленны и неоднозначны. Одни авторы указывают на значительное увеличение активности фермента [22], другие – на снижение его активности и экспрессии [23]. Как отмечалось выше, глутамат в мозге активирует NMDAR, вызывая приток  $Ca^{2+}$  в клетку, стимулируя nNOS и повышая уровень NO. В то же время одной из причин развития деменции является агрегация  $\beta$ -амилоидных пептидов, которые препятствуют  $CaM$ -зависимому синтезу NO с участием nNOS. Таким образом, ослабление стимуляции nNOS, опосредованное  $\beta$ -амилоидными пептидами, может быть одной из причин амилоид-индуцированного когнитивного дефицита и уменьшения синаптической пластичности в гиппокампе [24, 25]. Поскольку компенсаторно при снижении активности может возрастать экспрессия гена nNOS, ряд противоречий, связанных с разнонаправленными изменениями активности и экспрессии фермента, может быть обусловлен подобными ингибирующими влияниями  $\beta$ -амилоидных пептидов и других факторов,

чье содержание и активность повышаются при МС и старении [22, 24, 25].

### **Фосфорилирование и дефосфорилирование nNOS в мозге и их роль в изменении активности фермента при МС**

Наиболее распространенными и функционально важными ковалентными модификациями nNOS являются фосфорилирование и дефосфорилирование. Фосфорилирование осуществляется СаМ-зависимой киназой II (СаМКII), Akt-киназой, протеинкиназами А и С, АМФ-активируемой протеинкиназой, а дефосфорилирование – протеинфосфатазой 1-го типа (PP1). Фосфорилирование nNOS разнонаправленно влияет на активность фермента. В настоящее время выявлены два основных сайта фосфорилирования nNOS по серину.

Фосфорилирование по остатку Ser847 осуществляется с помощью СаМКII и снижает активность nNOS [26–28]. Известно, что Ser847 находится в аутоингибирующей петле, изменение конформации которой даже при высоких концентрациях СаМ приводит к ослаблению стимуляции nNOS. Показано, что фосфорилирование nNOS по Ser847 очень существенно для функционирования мозга, о чем косвенно свидетельствует то, что СаМКII в значительных количествах представлена в различных отделах мозга (от 1 до 2 % от общего количества белка) [27]. Активация нейронов индуцирует транслокацию этой киназы из цитоплазмы в пресинаптическую зону и постсинаптическую мембрану, где преимущественно локализуется nNOS. Фосфорилирование по Ser847 с участием СаМКII снижает образование NO и увеличивает генерацию супероксид-аниона [26]. Необходимо также отметить, что имеется взаимосвязь между ко-локализацией NMDAR, белка PSD95, СаМКII и nNOS и тем фактом, что в нейронах гиппокампа обнаружена разнонаправленная регуляция фосфорилирования nNOS по Ser847 в зависимости от концентрации глутамата: в низких концентрациях (5 мкМ) он стимулирует фосфорилирование nNOS по Ser847 с участием СаМКII, тогда как в высоких (более 100 мкМ) вызывает дефосфорилирование Ser847 с участием фосфатазы PP1. Таким образом, обратимость фосфорилирования nNOS по Ser847 при воздействии разных концентраций глутамата предполагает два механизма с противоположными эффектами: 1) зависящая от времени отрицательная обратная связь, индуцируемая физиологическими концентрациями глутамата, которая ограничивает активацию nNOS и исключает образование избытка NO; 2) патологическая стиму-

ляция высокими концентрациями глутамата, что приводит к избыточной активации nNOS и образованию токсичных концентраций NO. Эти механизмы могут иметь определяющее влияние на NMDAR-индуцированные формы синаптической пластичности и определять токсичные эффекты высоких доз глутамата на нейроны [25].

Другой сайт фосфорилирования nNOS, Ser1412, является мишенью для Akt-киназы и АМФ-активируемой протеинкиназы, повышая активность nNOS. При этом вызываемое PP1 дефосфорилирование фермента по Ser1412 приводит к снижению, а не к повышению, как в случае Ser847, активности фермента [26–28]. Имеются основания полагать, что при МС и ожирении также возникают существенные изменения экспрессии или активности nNOS, в том числе обусловленные воздействием глутамата и нарушением баланса фосфорилирования-дефосфорилирования фермента [27]. При этом меняется спектр регуляторных влияний различных киназ и фосфатаз на nNOS. Так, при МС фосфорилирование с участием протеинкиназы А приводит к ингибированию nNOS, в то время как протеинкиназа С и Akt-киназа не влияют на активность фермента [28, 29].

### **Участие nNOS в функционировании миокарда и сосудов при МС**

nNOS, главный источник NO в миокарде, участвует в расслаблении сердечной мышцы, модулирует сокращение стенок сосудов. В кардиомиоцитах фермент преимущественно локализован в саркоплазматическом ретикулуме и сарколеммальной мембране и, в меньшей степени, в митохондриях и аппарате Гольджи. Несмотря на то что ген *nNOS* в сердце в процессе альтернативного сплайсинга дает пять различных мРНК-транскриптов, информация о роли кодируемых ими изоформ nNOS и их субклеточной локализации в кардиомиоцитах очень скудная [7, 30]. Так, изоформы  $\alpha$  и  $\mu$  содержат N-концевой домен, способный взаимодействовать с такими специфическими белками миокарда, как дистрофин и синтрофин.

При МС и ССЗ некоторые белки-мишени, регулируемые через nNOS-зависимый путь, подвергаются посттранскрипционным модификациям, что влияет на активность всего nNOS-опосредованного сигналинга. Так, в условиях МС при действии ангиотензина II наблюдается вызываемое протеинкиназой А  $Ca^{2+}$ -зависимое фосфорилирование по остатку Ser16 белка фосфоламбана, одного из участников nNOS-зависимых путей. В здоровом сердце NO контролирует эти  $Ca^{2+}$ -зависимые пути и фос-

форилирование фосфоламбана через посредство цГМФ-зависимых протеинкиназ [30, 31]. nNOS играет ведущую роль в защите миокарда от окислительного стресса, в том числе при аритмии и сердечной недостаточности [1, 7, 30]. На ранней стадии гипертонии NO, продуцируемый в основном nNOS, регулирует фосфорилирование тропонина I и сердечного миозин-связывающего белка C (сМБВ) [29–32]. nNOS, локализованная в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов, функционирует как основной модулятор сердечной функции и внутриклеточных потоков ионов кальция [33]. Ряд исследователей продемонстрировали положительный инотропный эффект при нокауте гена *nNOS* [33, 34], однако другие его не обнаружили [35–37]. NO, синтезируемый nNOS, ускоряет расслабление кардиомиоцитов левого желудочка за счет увеличения фосфорилирования фосфоламбана с участием цГМФ-независимого ингибирования серин/треониновых белковых фосфатаз [37].

Активность nNOS модулируется потоком ионов кальция через плазмалемму с участием мембранно-связанной кальций-зависимой изоформы АТФазы, избыточная экспрессия которой приводит к снижению активности nNOS и ослаблению  $\beta$ -адренергической сократимости в кардиомиоцитах [38]. Наряду с этим показано, что NO ингибирует приток ионов  $\text{Ca}^{2+}$  через кальциевый канал L-типа, увеличивает их обратный захват в саркоплазматическом ретикулуме за счет увеличения фосфорилирования фосфоламбана и регулирует высвобождение из внутриклеточных депо, меняя степень S-нитрозилирования рианодинного рецептора [39]. Еще одним механизмом, с помощью которого nNOS может контролировать сокращение и расслабление миокарда, является взаимодействие фермента с ксантиноксидоредуктазой, ко-локализованной вместе с nNOS в саркоплазматическом ретикулуме. В отсутствие совместной локализации ксантиноксидоредуктаза активируется и индуцирует образование супероксида, что снижает чувствительность миофиламентов к ионам кальция [40].

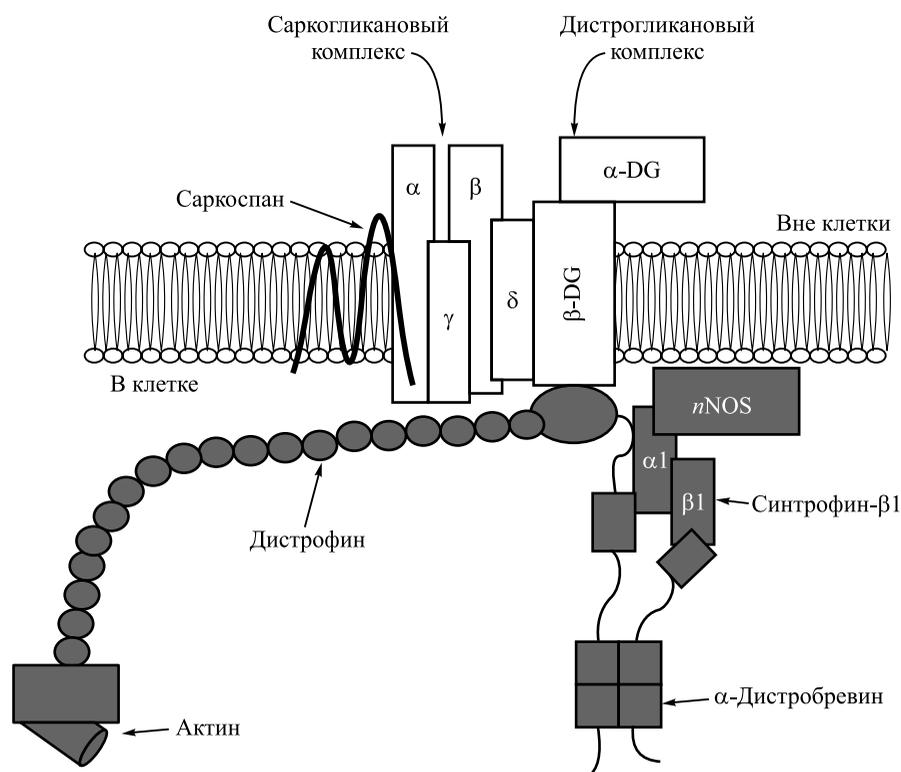
Увеличение или снижение активности nNOS в регуляции сердечной мышцы определяет соответственно положительный или отрицательный инотропный и дромотропный эффекты. Поскольку nNOS присутствует в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов, это позволяет большему количеству ионов  $\text{Ca}^{2+}$  выходить из внутриклеточных депо и приводит к положительным инотропным и дромотропным эффектам. Кроме того, nNOS увеличивает уровень фосфоламбана, который ингибирует АТФазу и снижает концентрацию ионов кальция в саркоплазматиче-

ском ретикулуме [38]. Ингибирование АТФазы и одновременное повышение содержания фосфоламбана оказывают отрицательное инотропное и дромотропное действие на сердечные миоциты [36–38]. Имеются основания полагать, что при МС и ожирении эти механизмы нарушаются [1–4, 41–42].

NO играет важную роль в регуляции функций сосудов миокарда, регулируя кровяное давление, агрегацию тромбоцитов и адгезию лейкоцитов. В сосудистой стенке большая часть биодоступного NO, как полагают, синтезируется с участием eNOS. Однако nNOS также присутствует в них и является источником NO, причем в непосредственной близости от микрососудов. Таким образом, NO может быть образован и перенесен в гладкомышечные клетки сосудов из эндотелиальных и периваскулярных нервных волокон, а также из тучных клеток, экспрессирующих nNOS [43]. Показано, что NO, образованный nNOS в периваскулярной области, может вносить значительный вклад в общий пул NO в гладких мышцах [43].

nNOS в миокарде, как и в мозге, способна образовывать комплексы с мышечными белками, локализованными на внутренней стороне мембраны. Как известно, белки, взаимодействующие с nNOS, такие как дистрофин, синтрофин и дистробревин, ассоциированы с ССЗ [44]. Так, дистрофин, значительный по размеру (427 кДа) мембранный белок, связывает цитоскелет актина с внеклеточным матриксом через сложный комплекс, состоящий из саркоспана, саркогликанового (включающего в себя  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\delta$ -субъединицы) и дистрогликанового (включающего в себя  $\alpha$ - и  $\beta$ -дистрогликан) комплексов. В миокарде этот комплекс играет как структурную роль, сохраняя целостность мембраны, так и сигнальную роль путем взаимодействия с синтрофинами и дистробревинами (рис. 1). Мутации в дистрофине приводят к дистрофинопатиям и кардиомиопатии, что является причиной сердечной недостаточности [44, 45].

Поскольку одним из ключевых физиологических эффектов NO, в том числе продуцируемого nNOS, является вазодилатация, реализуемая при воздействии этого вторичного посредника на гладкомышечные клетки сосудов, то изменения активности nNOS самым непосредственным образом должны влиять на состояние сосудов при МС. В настоящее время получены данные о значимой роли функционального состояния nNOS в регуляции тонуса микрососудов человека при МС и ССЗ [45]. Среди возможных механизмов, влияющих на активность nNOS при МС, необходимо выделить изменение активности и экспрессии ряда белков. Среди них белок теплового шока



**Рис. 1.** Сопряжение nNOS с мембранными белками кардиомиоцитов.

Sarcoglycan complex:  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - and  $\delta$ -subunits, dystroglycan complex:  $\alpha$ -dystroglycan ( $\alpha$ -DG) and  $\beta$ -dystroglycan ( $\beta$ -DG) [44]

**Fig. 1.** Coupling of nNOS with membrane proteins of cardiomyocytes.

Sarcoglycan complex:  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - and  $\delta$ -subunits, dystroglycan complex:  $\alpha$ -dystroglycan ( $\alpha$ -DG) and  $\beta$ -dystroglycan ( $\beta$ -DG) [44]

90 (HSP90), который стимулирует активность nNOS, увеличивая связывание фермента с CaM [15, 46]. Важную роль играют структурные белки кавеолин-1 (Cav-1) и кавеолин-3 (Cav-3), которые взаимодействуют с nNOS и повышают ее экспрессию [47, 48]. У животных с нокаутом генов, кодирующих эти кавеолы, развивается тяжелая кардиомиопатия, значительно сокращающая продолжительность их жизни [48].

nNOS и фосфорилирующая ее CaMKII являются важными медиаторами в процессах механической и химической трансдукции, которые происходят во время сердечного сокращения, и мишенями для лечения аритмий и кардиомиопатии [49, 50]. Это исключительно важно для лечения гипертонии при MC, в том числе у пожилых пациентов [51]. Нормализация активности nNOS при MC и гипертонии важна еще и потому, что при этих патологиях отмечается nNOS-опосредованное нарушение вазодилатации, которое напрямую коррелирует с повышенной симпатической активностью [52]. Имеются данные об участии nNOS в регуляции системного сопротивления сосудов и кровяного давления у

здоровых людей [53, 54]. При MC и гипертонии в сердце увеличивается экспрессия и активность nNOS, но снижается экспрессия eNOS [30, 55–57]. Суммируя, можно сказать, что nNOS играет защитную роль в сердце, предотвращая нарушение систолической и диастолической регуляции, окислительный стресс, аритмию и воспалительное ремоделирование тканей [58]. Активность nNOS в неэндотелиальных клетках миокарда опосредует расширение сосудов в ответ на повышенную метаболическую нагрузку. Этот механизм обеспечивает физиологическую адаптацию за счет усиления кровотока и вовлечен в процесс ремоделирования сосудов в ответ на повышение активности eNOS [58].

#### Участие nNOS в эффектах, опосредуемых $\beta$ 3-адренергическими агонистами

В последнее время накапливаются данные о роли  $\beta$ 3-адренорецепторов (AP) в развитии сердечной недостаточности при MC [57, 59]. Устойчивая симпатическая активация  $\beta$ 1/ $\beta$ 2-AP миокарда связана с чрезмерной активацией симпатической нервной системы, которая первона-

чально играет компенсаторную роль в снижении сократительной способности сердца, но со временем ухудшает функционирование миокарда, приводя к его поражению. Положительный инотропный ответ на стимуляцию  $\beta$ -агонистами уменьшается при сердечной недостаточности из-за избирательной регуляции и десенсибилизации  $\beta 1/\beta 2$ -АР. Показано снижение синтеза NO в ответ на стимуляцию  $\beta$ -агонистами. Однако имеются свидетельства о существовании «физиологического тормоза», направленного на уменьшение чрезмерной симпатической стимуляции. Так, в нормальном сердце экспрессия  $\beta 3$ -АР очень низка, но увеличивается при патофизиологических состояниях (МС, СД2, гипертрофия, сердечная недостаточность), в то время как экспрессия  $\beta 1/\beta 2$ -АР меняется в небольшой степени [59]. Показано, что стимуляция  $\beta 3$ -АР защищает сердце как от гипертрофии, так и от сердечной недостаточности. Отрицательный инотропный эффект стимуляции  $\beta 3$ -АР-агонистами включает запуск NO-сигнальных путей с участием pNOS, хотя первоначально считалось, что это обусловлено участием только eNOS. Так, показано увеличение в травмированном сердце человека образования NO, стимулированного агонистами  $\beta 3$ -АР, которое не зависело от eNOS [60, 61].

Активность pNOS стимулируется в результате ее фосфорилирования по остатку Ser1412 с помощью АМФ-активируемой киназы. Реакции, опосредованные  $\beta 3$ -АР, сохраняются, несмотря на устойчивую гиперсимпатическую активность, поскольку сам  $\beta 3$ -АР не имеет сайтов фосфорилирования для протеинкиназы А и протеинкиназы, специфичной к  $\beta$ -АР, что могло бы приводить к десенсибилизации рецепторов [59]. При сердечной недостаточности сигнализация  $\beta 3$ -АР подавляет сократительную способность и частоту сердечных сокращений, что делает ее перспективной фармакологической мишенью для защиты сердца. Авторы ряда работ [56, 62] показали, что агонист  $\beta 3$ -АР BRL-37344 может уменьшить ремоделирование сердца, вызванное перегрузкой при повышении давления, и сохранить сердечную функцию за счет продукции NO, что связано с активацией pNOS. Более того, экспрессия pNOS была повышена в сердце, имеющем повреждения после ишемии миокарда, т.е. этот фермент вовлечен в защитную реакцию в ответ на ишемию. Фосфорилирование pNOS по остатку Ser1412 активирует фермент и усиливает образование NO. Использование BRL-37344 увеличивало не только экспрессию pNOS, но и уровень фосфорилированной pNOS, т.е. агонист  $\beta 3$ -АР может служить в качестве активатора pNOS [59, 61]. В то же время стимуляция агонистом  $\beta 3$ -АР не оказывала замет-

ного влияния на экспрессию iNOS. Эти результаты демонстрируют, что кардиопротекторные эффекты агонистов  $\beta 3$ -АР *in vivo* при гипертрофии, перегрузке сердца давлением или сердечной недостаточности реализуются в основном через активацию pNOS, хотя этот вопрос и требует дальнейшего изучения [56–62].

### Участие pNOS в метаболизме скелетных мышц в норме и при МС

Скелетная мышца является одним из крупнейших органов в организме человека и наиболее важной тканью, участвующей в поддержании гомеостаза глюкозы [63–65]. В скелетных мышцах млекопитающих обнаруживается самое большое содержание pNOS, и экспрессируются две ее изоформы –  $\mu$  и  $\beta$ , причем наиболее активной из них является изоформа  $\mu$  [10, 63–65]. У человека скелетные мышцы имеют более высокую активность pNOS по сравнению с мозгом, в то время как у крыс активность этого фермента в мозге выше, чем в мышцах. У грызунов экспрессия и активность pNOS- $\mu$  преобладают в переднебольшеберцовой и икроножной мышцах, содержащих богатые миозином фибриллы быстрого типа Па и Пв, но существенно снижена в камбаловидной мышце, имеющей фибриллы типа I [10, 66]. У человека pNOS в различных типах мышечных волокон экспрессируется сходным образом. Показано, что pNOS сопряжена преимущественно с сарколеммой и саркоплазматическим ретикулулом. Взаимодействия, ответственные за локализацию pNOS в сарколемме, а также определяющие экспрессию и активность фермента, очень важны для функционирования скелетных мышц. Локализация pNOS в сарколемме с внутренней стороны мембраны обусловлена ее взаимодействием с сарколеммальным дистрофиновым комплексом (дистрофин-гликопротеиновый комплекс, ДГК). С молекулой pNOS взаимодействуют спектринные повторы 16 и 17 дистрофина, что удерживает фермент вблизи мембраны. Наряду с этим с pNOS связана молекула  $\alpha 1$ -синтрофина, находящегося в комплексе с  $\alpha$ -дистробревином (рис. 2) [10, 66, 67].

При МС и особенно при нейромышечных болезнях в скелетных мышцах выявлены дефекты локализации pNOS- $\mu$  [66]. Обнаружены некоторые отличия во взаимодействии между дистрофином и pNOS в скелетных мышцах по сравнению с миокардом. Недостаток дистрофина показан у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, он приводит к нарушению взаимодействия в комплексе ДГК/pNOS и вызывает дистрофию скелетных мышц. В настоящее время вопрос о точных механизмах локализации и регуляции pNOS при



летных мышцах пожилых людей клетки-сателлиты становятся невосприимчивыми к стимуляции, а именно они отвечают за поддержание и восстановление мышечных волокон. Оказалось, что в условиях *in vivo* NO, синтезируемый pNOS- $\mu$ , вызывает активацию сателлитных клеток, а старение и изменение активности фермента ведут к нарушению способности мышц к механическому растяжению. Эти дефекты можно в определенной степени устранить лечением препаратами – донорами NO [53].

Основной процесс, регулируемый pNOS в мышцах, – это поглощение глюкозы, которое, наряду с инсулином, может стимулироваться сокращением скелетных мышц. Поглощение глюкозы происходит вследствие инсулин-стимулированной транслокации переносчика глюкозы GLUT4 из цитозоля в плазматическую мембрану. В процесс транслокации GLUT4, опосредованный сокращением мышц, вовлечены кальциевые пути и АМФ-активируемая протеинкиназа, которая фосфорилирует и активирует pNOS. Для инсулина характерен механизм, в котором также косвенно задействована pNOS. Однако в отношении роли pNOS в регуляции поглощения глюкозы скелетными мышцами при сокращении и при тренировке единого мнения нет. Так, одни авторы отмечают, что у здоровых людей и у пациентов с МС и СД2 ингибирование pNOS снижает поглощение глюкозы во время тренировки, но при этом не влияет на кровоток [71], в то время как другие не обнаружили такого эффекта [72].

В пользу участия pNOS в глюкозном транспорте свидетельствуют данные, что стимуляцию поглощения глюкозы в камбаловидной мышце крыс можно полностью заблокировать ингибитором pNOS, но детальные механизмы этого до конца не установлены [70–75]. Предполагают, что ключевую роль здесь играет изоформа  $\mu$ , которая присутствует в скелетных и сердечной мышцах [72]. При действии инсулина или при физической нагрузке pNOS подвергается фосфорилированию по остатку Ser1446, что приводит к повышению продукции NO и транслокации транспортера GLUT4 в плазматическую мембрану, при этом в первом случае фермент фосфорилируется Akt-киназой, во втором – с участием АМФ-активируемой протеинкиназы. Так, при действии инсулина предварительная обработка миофибрилл с помощью Akti-2, ингибитора Akt2-киназы, снижала фосфорилирование pNOS по Ser1446, в то время как дорсоморфин, ингибитор АМФ-активируемой протеинкиназы, в этом случае был не эффективен [15]. Поскольку в условиях МС отмечается нарушение толерантности к глюкозе, а также ослабление инсулино-

вого сигналинга в скелетных мышцах [76, 77], это должно приводить к ослаблению стимулирующего влияния инсулина на pNOS, что неизбежно сопровождается нарушением в этих клетках и ткани в целом NO/цГМФ-зависимого сигналинга. В свою очередь, физические нагрузки, которые нормализуют энергетический обмен в клетках, восстанавливая активность АМФ-активируемой протеинкиназы [76, 77], могут положительно влиять и на активность pNOS, и на зависимый от нее транспорт глюкозы, что требует дальнейших исследований [78, 79, 80].

### **Нитритредуктазы, iNOS и их потенциальная роль в NO-зависимых сосудистых нарушениях при МС**

NO может синтезироваться не только с участием pNOS, но еще вследствие нитритредуктазной активности из нитрита. В настоящее время разрабатывается концепция цикла NO, включающего NO-синтазы и нитритредуктазы, активация которых может происходить одновременно, что позволяет рационально использовать как L-аргинин, так и нитриты и нитраты. Действительно, за последние годы было значительно пересмотрено понимание путей синтеза NO в организме с открытием этого неканонического пути образования NO, известного как цикл NO [81–85]. Так, в исследованиях ряда авторов [81–84] указывается на то, что образование NO возможно и без участия NO-синтаз, а нитратные и нитритные анионы можно рассматривать в качестве субстратов в нитритных и нитратредуктазных звеньях цикла NO. Кроме того, приводятся доказательства того, что нитрит может служить формой хранения NO, а высвобождение NO осуществляется преимущественно в кислых и/или гипоксических условиях, и эта реакция катализируется различными нитрат- и нитритредуктазами [85].

Доклинические исследования демонстрируют, что восстановление нитрита до NO с участием нитритредуктаз приводит к ряду полезных эффектов, включая расширение кровеносных сосудов и снижение артериального давления, а также цитопротекцию, ограничивающую степень повреждения, вызванного инсультом [81–85]. Выяснение роли значимых компонентов нитритной и нитритредуктазной систем в цикле NO, механизма их активации и дезактивации в различных условиях позволит детализировать принципы управления последним [81–84]. Действительно, работа цикла NO может обеспечить регуляцию NO до тех пор, пока NO<sub>2</sub>, OH-радикалы и пероксинитрит не разрушат основные компоненты, входящие в цикл NO. Предполагается, что анализ механизмов циклического превращения NO и вы-

яснение роли всех продуктов его метаболизма в живых организмах позволят приблизиться к более глубокому пониманию проблемы NO в биологии и медицине [82–83]. Однако участию данного цикла в патогенезе МС практически не уделяется внимания, и, как нам представляется, это в значительной степени тормозит развитие новых подходов для коррекции сердечно-сосудистых и других нарушений, развивающихся при МС.

Еще одним игроком в патогенезе сосудистых поражений при МС может быть iNOS, которая является основным ферментом, участвующим в образовании NO во время воспаления. При этом iNOS синтезирует NO длительное время и с высокой эффективностью. Однако роль NO, синтезируемого с участием iNOS, в хроническом воспалении при МС до сих пор не выяснена, поскольку при высоких концентрациях, генерируемых iNOS, NO быстро окисляется до активных форм азота, которые вступают в реакцию нитрозилирования, опосредуя большинство эффектов NO на процессы воспаления. Активные формы азота могут модифицировать ключевые сигнальные молекулы, такие как фосфатидилинозитол-3-киназа, митоген-активируемые протеинкиназы, факторы транскрипции и компоненты цитокиновых путей [86, 87]. Исследования, сосредоточенные на роли NO в воспалении, которое сопутствует МС, включают изучение заболеваний суставов и нарушение функции эндотелия при усилении воспалительных реакций. Эндотелиальная дисфункция связана со снижением активности опосредуемых NO сигнальных путей при ревматоидном артрите. Показано, что iNOS экспрессируется в различных клетках в ответ на воспалительные сигналы и обладает наибольшей способностью продуцировать NO [7]. Соответственно, хроническое воспаление у пациентов с патологическим ожирением и МС может быть причиной увеличения стационарной концентрации NO, связанного с активностью именно iNOS, но это требует дальнейших исследований.

## Заключение

Широкая распространенность МС и сопутствующих ему заболеваний заставляет более пристально изучать молекулярные механизмы, которые вовлечены в этиологию и патогенез МС. В последние годы установлено, что важное место среди них занимают нарушения функций nNOS и зависимых от нее NO/цГМФ-сигнальных путей. В мозге, миокарде и скелетных мышцах nNOS сопряжена с различными белками, регулируемыми ее активностью. В мозге nNOS ассоциирована с NMDAR, белком PSD95 и киназой CaM-

KII. При МС гиперактивация NMDAR приводит к избыточной стимуляции nNOS, что приводит к NO-индуцированному повреждению нейронов и нарушению центральной регуляции физиологических процессов и нейродегенерации [11, 78, 80]. В миокарде nNOS образует комплекс со структурным белком дистрофином, контролируя через него расслабление миокарда и модулируя его сокращение. При МС и СД2 отмечаются патологические изменения экспрессии и локализации nNOS, а также ее функционального сопряжения с белками цитоскелета, что сопровождается нарушением сократительной функции миокарда и гипертрофией. В скелетных мышцах nNOS локализована на внутренней поверхности сарколеммы, будучи ассоциирована с сарколеммальным дистрофиновым комплексом [10]. nNOS контролирует сокращение скелетных мышц, их окислительный метаболизм, вовлечена в регуляцию расслабления сосудов, а также участвует в регуляции глюкозного транспорта. Снижение экспрессии и активности nNOS, а также дизрегуляция активности фермента при МС и СД2 приводят к нарушению этих процессов, вносят существенный вклад в развитие инсулиновой резистентности и ухудшение глюкозного гомеостаза. Таким образом, nNOS может рассматриваться как важная терапевтическая мишень при лечении МС и других метаболических расстройств, а также для предотвращения их осложнений со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем и опорно-двигательного аппарата. Понимание молекулярных основ функционирования значимых компонентов цикла NO, закономерности их изменений, взаимосвязи этого цикла с окислительным и нитрозирующим стрессом позволят в будущем разработать методы более эффективной диагностики, лечения и профилактики МС и сопутствующих ему заболеваний [81–87].

## Список литературы / References

1. Assumpção C.R., Brunini T.M.C., Matsui C., Resende A.C., Mendes-Ribeiro A.C. Impact of the L-arginine-nitric oxide pathway and oxidative stress on the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Open Biochem. J.* 2008;2:108–115. doi:10.2174/1874091X00802010108
2. Grundy S.M. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92:399–404. doi: 10.1210/j.c.2006-0513
3. Mendrick D.L., Diehl A.M., Topor L.S., Diert R.R., Will Y., La Merrill M.A., Bouret S., Varma V., Hastings K.L., Schug T.T., Hart S.G.E., Burleson F.G. Metabolic syndrome and associated diseases: from the bench to the clinic. *Toxicol. Sci.* 2018;162(1):36–42. doi: 10.1093/toxsci/kfx233

4. Кузнецова Л.А. Метаболический синдром: влияние адипокинов на L-аргинин-NO-синтаза-NO сигнальный путь. *Acta Biomed. Sci.* 2021;6(2):22–40. doi: 10.2941/ABC.2021-.6.2.3
- Kuznetsova L.A. Metabolic syndrome: the influence of adipokines on the L-arginine-NO synthase-nitric oxide signaling pathway. *Acta Biomedica Scientifica.* 2018;162(1):36–42. [In Russian]. doi: 10.2941/ABC.2021-.6.2.3
5. Stuehr D.J., Haque M.M. Nitric oxide synthase enzymology in the 20 years after the Nobel Prize. *Br. J. Pharmacol.* 2019;176(2):177–188. doi: 10.1111/bph.14533
6. Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem. J.* 2001;357:593–615. doi: 10.1042/0264-6021:3570593
7. Carnicer R., Crabtree M.J., Sivakumaran V., Casadei B., Kass D.A. Nitric oxide synthases in heart failure. *Antioxid. Redox. Signal.* 2013;18(9):1078–1099. doi: 10.1089/ars.2012.4824
8. Zhou L., Zhu D.Y. Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications. *Nitric Oxide.* 2009;20(4):223–230. doi: 10.1016/j.niox.2009.03.001
9. Ahlwat A., Rana A., Goyal N., Sharma S. Potential role of nitric oxide synthase isoforms in pathophysiology of neuropathic pain. *Inflammopharmacology.* 2014;22(5):269–278. doi: 10.1007/s10787-014-0213-0
10. Suhr F., Gehlert S., Grau M., Bloch W. Skeletal muscle function during exercise-fine-tuning of diverse subsystems by nitric oxide. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;4(4):7109–7139. doi: 10.3390/ijms14047109
11. Maccallini C., Amoroso R. Targeting neuronal nitric oxide synthase as a valuable strategy for the therapy of neurological disorders. *Neural. Regen. Res.* 2016;11(11):1731–1734. doi: 10.4103/1673-5374.194707
12. Cossenza M., Socodato R., Portugal C.C., Domith I.C.L., Gladulich L.F.H., Encarnacao T.G., Calaza K.C., Mendoca H.R., Campello-Costa P., Paer-de-Carvalho R. Nitric oxide in the nervous system: biochemical, developmental, and neurobiological aspects. *Vitam. Horm.* 2014;96:79–125. doi: 10.1016/B978-0-12-800254-4.00005-2
13. Jaffrey S.R., Snyder S.H. PIN: an associated protein inhibitor of neuronal nitric oxide synthase. *Science.* 1996;274:774–777. doi: 10.1126/science.274.5288.774
14. Greenwood M.T., Guo Y., Kumar U., Beausejourns S., Hussain S.N. Distribution of protein inhibitor of neuronal nitric oxide synthase in rat brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997;238(2):617–621. doi: 10.1006/bbrc.1997.7361
15. Ally A., Powell I., Ally M.M., Chaitoff K., Nauli S. Role of neuronal nitric oxide synthase on cardiovascular functions in physiological and pathophysiological states. *Nitric Oxide.* 2020;102:52–73. doi: 10.1016/j.niox.2020.06.004
16. Wu K.L.H., Chao Y.M., Tsay S.J., Chen C.H., Chan S.H.H., Dovinova I., Chan J.Y. Role of nitric oxide synthase uncoupling at rostral ventrolateral medulla in redox-sensitive hypertension associated with metabolic syndrome. *Hypertension.* 2014;64:815–824. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03777
17. Heinrich T.A., da Silva R.S., Miranda K.M., Switzer C.H., Wink D.A., Fukuto J.M. Biological nitric oxide signalling: chemistry and terminology. *Br. J. Pharmacol.* 2013;169:1417–1429. doi:10.1111/bph.12217
18. Cao J., Viholainen J.I., Dart C., Warwick H.K., Leyland M.L., Courtney M.J. The PSD95-nNOS interface: a target for inhibition of excitotoxic p38 stress-activated protein kinase activation and cell death. *J. Cell Biol.* 2005;168:117–126. doi:10.1083/jcb.200407024
19. Martínez M.C., Andriantsitohaina R. Reactive nitrogen species: molecular mechanisms and potential significance in health and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2008;11:669–702. doi:10.1089/ars.2007.1993
20. Talebi M., İlgün S., Ebrahimi V., Talebi M., Farkhondeh T., Ebrahimi H., Samarghandian S. Zingiber officinale ameliorates Alzheimer's disease and Cognitive Impairments: Lessons from preclinical studies. *Biomed. Pharmacother.* 2021;133. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111088
21. Collin F. Chemical basis of reactive oxygen species reactivity and involvement in neurodegenerative diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:2407. doi: 10.3390/ijms20102407
22. Jung J., Na C., Huh Y. Alterations in nitric oxide synthase in the aged CNS. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2012;2012:718976. doi: 10.1155/2012/718976
23. Colas D., Gharib A., Bezin L., Morales A., Guidon G., Cespuglio R., Sarda N. Regional age-related changes in neuronal nitric oxide synthase (nNOS), messenger RNA levels and activity in SAMP8 brain. *BMC Neurosci.* 2006;7:81. doi: 10.1186/1471-2202-7-81
24. Zhao D., Watson J.B., Xie C.W. Amyloid beta prevents activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II and AMPA receptor phosphorylation during hippocampal long-term potentiation. *J. Neurophysiol.* 2004;92:2853–2858. doi: 10.1152/jn.00485.2004
25. Ghosh A., Giese K.P. Calcium/calmodulin-dependent kinase II and Alzheimer's disease. *Mol. Brain.* 2015;8:78. doi: 10.1186/s13041-015-0166-2
26. Rameau G.A., Chiu L.Y., Ziff E.B. Bidirectional regulation of neuronal nitric-oxide synthase phosphorylation at serine 847 by the N-methyl-D-aspartate receptor. *J. Biol. Chem.* 2004;279(14):14307–14314. doi: 10.1074/jbc.M311103200
27. Araki S., Osuka K., Takata T., Tsuchiya T., Watanabe Y. Coordination between calcium/calmodulin-dependent protein kinase ii and neuronal nitric oxide syn-

these in neurons. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(21):7997. doi: 10.3390/ijms21217997

28. Llevenes P., Rodrigues-Diez R., Cros-Brunso L., Prieto M.I., Casani L., Balfagon G., Blanco-Rivero J. Beneficial effect of a multistrain synbiotic prodefen plus on the systemic and vascular alterations associated with metabolic syndrome in rats: the role of the neuronal nitric oxide synthase and protein kinase A. *Nutrients*. 2020;12(1):117. doi: 10.3390/nu12010117

29. Forstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart J.* 2012;33(7):829–837. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304

30. Zhang Y.H., Jang J.H., Wang Y. Molecular mechanisms of neuronal nitric oxide synthase in cardiac function and pathophysiology. *J. Physiol.* 2014;592(15):3189–3200. doi: 10.1113/jphysiol.2013.270306

31. Tang L., Wang H., Ziolo M.T. Targeting NOS as a therapeutic approach for heart failure. *Pharmacol. Ther.* 2014; 142(3):306–315. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.12.013

32. Zhang Y.H. Nitric oxide signaling and neuronal nitric oxide synthase in the heart under stress. *F1000Res*. 2017;6:742. doi: 10.12688/f1000research.10128.1

33. Ashley E.A., Sears C.E., Bryant S.M., Watkins H.C., Casadei B. Cardiac nitric oxide synthase 1 regulates basal and beta-adrenergic contractility in murine ventricular myocytes. *Circulation*. 2002;105:3011–3016. doi: 10.1161/01.cir.0000019516.31040.2d

34. Dawson D., Lygate C.A., Zhang M.H., Hulber K., Neubauer S., Casadei B. nNOS gene deletion exacerbates pathological left ventricular remodeling and functional deterioration after myocardial infarction. *Circulation*. 2005;112:3729–3737. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.539437

35. Sears C.E., Bryant S.M., Ashley E.A., Lygate C.A., Rakovic S., Wallis H.L., Neubauer S., Terrar D.A., Casadei B. Cardiac neuronal nitric oxide synthase isoform regulates myocardial contraction and calcium handling. *Circ. Res.* 2003;92:e52–e59. doi: 10.1161/01.RES.0000064585.95749.6D

36. Barouch L.A., Harrison R.W., Skaf M.W., Rosas G.O., Cappola T.P., Robeissi Z.A., Hobai I.A., Lemmon C.A., Burnett A.L., O'Rourke B., ... Hare J.M. Nitric oxide regulates the heart by spatial confinement of nitric oxide synthase isoforms. *Nature*. 2002;416:337–339. doi: 10.1038/416337a

37. Zhang Y.H., Zhang M.H., Sears C.E., Emanuel K., Redwood C., El-Armouche A., Kranias E.G., Casadei B. Reduced phospholamban phosphorylation is associated with impaired relaxation in left ventricular myocytes from neuronal NO synthase-deficient mice. *Circ. Res.* 2008; 102: 242–249. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.164798

38. Oceandy D., Cartwright E.J., Emerson M., Prehar S., Baudoin F.M., Zi M., Alawi N., Venetucci L., Schuh K., Williams J.C., Armesilla A.L., Neyses L. Neuronal nitric oxide synthase signaling in the heart is

regulated by the sarcolemmal calcium pump 4b. *Circulation*. 2007;115:483–492. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.643791

39. Gonzalez D.R., Beigi F., Treuer A.V., Hare J.M. Deficient ryanodine receptor S-nitrosylation increases sarcoplasmic reticulum calcium leak and arrhythmogenesis in cardiomyocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007; 104: 20612–20617. doi: 10.1073/pnas.0706796104

40. Khan S.A., Lee K., Minhas K.M., Gonzalez D.R., Raju S.V.Y., Tejani A.D., Li D., Berkowitz D.E., Hare J.M. Neuronal nitric oxide synthase negatively regulates xanthine oxidoreductase inhibition of cardiac excitation-contraction coupling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004;101:15944–15948. doi: 10.1073/pnas.0404136101

41. Lee Y., Chakraborty S., Muthuchamy M. Roles of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> ATPase pump in the impairments of lymphatic contractile activity in a metabolic syndrome rat model. *Sci. Rep.* 2020;10:12320. doi: 10.1038/s41598-020-69196-4

42. Dineen S.L., McKenney M.L., Bell L.N., Fullenkamp A.M., Schultz K.A., Allosch M., Chalasani N., Sturek M. Metabolic syndrome abolishes glucagon-like peptide 1 receptor agonist stimulation of SERCA in coronary smooth muscle. *Diabetes*. 2015;64:3321–3327. doi: 10.2337/db14-1790

43. Herring N., Paterson D.J. Neuromodulators of peripheral cardiac sympatho-vagal balance. *Exp. Physiol.* 2009;94:46–53. doi: 10.1113/expphysiol.2008.044776

44. Johnson E.K., Zhang L., Adams M.E., Phillips A., Freitas M.A., Froehner S.C., Green-Church K.B., Montanazo F. Proteomic analysis reveals new cardiac-specific dystrophin-associated proteins. *PLoS One*. 2012;7(8): e43515. doi: 10.1371/journal.pone.0043515

45. Melikian N., Seddon M.D., Casadei B., Chowieńczyk P.J., Shah A.M. Neuronal nitric oxide synthase and human vascular regulation. *Trends Cardiovasc. Med.* 2009;19:256–262. doi: 10.1016/j.tcm.2010.02.007

46. Li F.C., Chan J.Y., Chan S.H., Chang A.Y. In the rostral ventrolateral medulla, the 70-kDa heat shock protein (HSP70), but not HSP90, confers neuroprotection against fatal endotoxemia via augmentation of nitric-oxide synthase I (NOS I)/protein kinase G signaling pathway and inhibition of NOS II/peroxynitrite cascade. *Mol. Pharmacol.* 2005;68:179–192. doi: 10.1124/mol.105.011684

47. Piech A., Dessy C., Havaux X., Feron O., Balligand J.L. Differential regulation of nitric oxide synthases and their allosteric regulators in heart and vessels of hypertensive rats. *Cardiovasc. Res.* 2003;57:456–467. doi: 10.1016/s0008-6363(02)00676-4

48. Fridolfsson H.N., Patel H.H. Caveolin and caveolae in age associated cardiovascular disease. *J. Geriatr. Cardiol.* 2013;10:66–74. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.011

49. Forstermann U., Xia N., Li H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ. Res.* 2017; 120: 713–735. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309326
50. Jian Z., Han H., Zhang T., Puglisi J., Izu L.T., Onafioke E., Erickson J.R., Chen Y.-J., Horvath B., Shimkunas R., ... Chen-Izu Y. Mechanochemotransduction during cardiomyocyte contraction is mediated by localized nitric oxide signaling. *Sci. Signal.* 2014;7:27. doi: 10.1126/scisignal.2005046
51. Pourbagher-Shahri A.M., Farkhondeh T., Talebi M., Kopustinskiene D.M., Samarghandian S., Bernatoniene J. An overview of NO signaling pathways in aging. *Molecules.* 2021;26(15):4533. doi: 10.3390/molecules26154533
52. Yu Q., Gao F., Ma X.L. Insulin says NO to cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.* 2011;89:516–524. doi: 10.1093/cvr/cvq349
53. Shabeeh H., Khan S., Jiang B., Brett S., Melikyan N., Casadei B., Chowienczyk P.J., Shan A.M. Blood pressure in healthy humans is regulated by neuronal NO synthase. *Hypertension.* 2017;69:970–976. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08792
54. Fadel P.J. Nitric oxide and cardiovascular regulation: beyond the endothelium. *Hypertension.* 2017;69:778–779. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08999
55. Zhang Y.H. Neuronal nitric oxide synthase in hypertension - an update. *Clin. Hypertens.* 2016;22:20. doi: 10.1186/S40885-016-0055-8
56. Costa E.D., Rezende B.A., Cortes S.F., Lemos V.S. Neuronal nitric oxide synthase in vascular physiology and diseases. *Front. Physiol.* 2016;7:206. doi: 10.3389/FPHYS.2016.00206
57. Niu X., Watts V.L., Cingolani O.H., Sivakumaran V., Leyton-Mange J.S., Ellis C.L., Miller K.L., Vandegaer K., Bedja D., Gabrielson K.I., ... Barouch L.A. Cardioprotective effect of beta-3 adrenergic receptor agonism: role of neuronal nitric oxide synthase. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;59(22):1979–1987. doi: 10.1016/j.jacc.2011.12.046
58. Gantner B.N., LaFond K.M., Bonini M.G. Nitric oxide in cellular adaptation and disease. *Redox Biol.* 2020;34:101550. doi: 10.1016/j.redox.2020.101550
59. Watts V.L., Sepulveda F.M., Cingolani O.H., Ho A.S., Niu X., Kim R., Miller K.L., Vandegaer K., Bedja D., Gabrielson K.I., ... Barouch L.A. Anti-hypertrophic and anti-oxidant effect of beta3-adrenergic stimulation in myocytes requires differential neuronal NOS phosphorylation. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2013;62:8–17. doi: 10.1016/j.yjmcc.2013.04.025
60. Lane P., Gross S.S. The autoinhibitory control element and calmodulin conspire to provide physiological modulation of endothelial and neuronal nitric oxide synthase activity. *Acta Physiol. Scand.* 2000;168:53–63. doi: 10.1046/j.1365-201x.2000.00654.x
61. Napp A., Brixius K., Pott C., Ziskoven C., Boelck B., Mehlhorn U., Schwinger R.H.G., Bloch W. Effects of the beta3-adrenergic agonist BRL 37344 on endothelial nitric oxide synthase phosphorylation and force of contraction in human failing myocardium. *J. Card. Fail.* 2009;15:57–67. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.08.006
62. Niu X., Zhao L., Li X., Xue Y., Wang B., Lv Z., Chen J., Sun D., Zheng Q.  $\beta$ 3-Adrenoreceptor stimulation protects against myocardial infarction injury via eNOS and nNOS activation. *PLoS One.* 2014;9(6):e98713. doi: 10.1371/journal.pone.0098713
63. Hirai D.M., Copp S.W., Ferguson S.K., Holdsworth C.T., Hageman K.S., Poole D.C., Musch T.I. Neuronal nitric oxide synthase regulation of skeletal muscle functional hyperemia: exercise training and moderate compensated heart failure. *Nitric Oxide.* 2013;74:1–9. doi: 10.1016/j.niox.2017.12.008
64. Hinchee-Rodriguez K., Garg N., Venkatakrishnan P., Roman M.G., Adamo M.L., Masters B.S., Romam L.J. Neuronal nitric oxide synthase is phosphorylated in response to insulin stimulation in skeletal muscle. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013;435(3):501–505. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.05.020
65. Eghbalzadeh K., Brixius K., Bloch W., Brinkmann C. Skeletal muscle nitric oxide (NO) synthases and NO-signaling in “diabesity”—hat about the relevance of exercise training interventions? *Nitric Oxide.* 2014;37 :28–40. doi: 10.1016/j.niox.2013.12.009
66. Balke J.E., Zhang L., Percival J.M. Neuronal nitric oxide synthase (nNOS) splice variant function: Insights into nitric oxide signaling from skeletal muscle. *Nitric Oxide.* 2019;82:35–47. doi: 10.1016/j.niox.2018.11.004
67. Lai Y., Zhao J., Yue Y., Duan D.  $\alpha$ 2 and  $\alpha$ 3 helices of dystrophin R16 and R17 frame a microdomain in the  $\alpha$ 1 helix of dystrophin R17 for neuronal NOS binding. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2013;110:525–530. doi: 10.1016/pnas.1211431109
68. Wehling-Henricks M., Tidball J.G. Neuronal nitric oxide synthase-rescue of dystrophin/utrophin double knockout mice does not require nNOS localization to the cell membrane. *PLoS One.* 2011;6:e25071. doi: 10.1371/journal.pone.0025071
69. Terradas A.L., Vitadello M., Traini L., Namuduri A.V., Gastaldello S., Gorza L. Sarcolemmal loss of active nNOS (Nos1) is an oxidative stress-dependent, early event driving disuse atrophy. *J. Pathol.* 2018;246(4):433–446. doi: 10.1002/path.5149
70. Meinen S., Lin S., Ruegg M.A., Punda A.R. Fatigue and muscle atrophy in a mouse model of myasthenia gravis is paralleled by loss of sarcolemmal nNOS. *PLoS One.* 2012;7:e44148. doi: 10.1371/journal.pone.0044148
71. Baldelli S., Barbato L.D., Tatulli G., Aquilano K., Ciriolo M.R. The role of nNOS and PGC-1 $\alpha$  in skeletal muscle cells. *J. Cell Sci.* 2014;127(Pt 22):4813–4820. doi: 10.1242/jcs.154229
72. Stephens T.J., Canny B.J., Snow R.J., McConnell G.K. 5'-Aminoimidazole-4-carboxamide-ribonu-

cleoside-activated glucose transport is not prevented by nitric oxide synthase in rat isolated skeletal muscle. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2004;31(7):419–423. doi: 10.1111/j.1440-1681.2004.04014.x

73. Samengo G., Avik A., Fedor B., Whittaker D., Myung K.H., Wehling-Henricks M., Tidball J.G. Age-related loss of nitric oxide synthase in skeletal muscle causes reductions in calpain S-nitrosylation that increase myofibril degradation and sarcopenia. *Aging Cell.* 2012;11:1036–1045. doi: 10.1111/accel.12003

74. Kellogg D.L., McCammon K.M., Hinchee-Rodriguez K.S., Adamo M.L., Roman L.J. Neuronal nitric oxide synthase mediates insulin- and oxidative stress-induced glucose uptake in skeletal muscle myotubes. *Free Radic. Biol. Med.* 2017;110:261–269. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.06.018

75. Matheny R.W., Adamo M.L. Current perspectives on Akt activation and Akt-ions. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2009;234(11):1264–1270. doi: 10.3181/0904-MR-138

76. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol. Res. Pract.* 2014; 2014: 943162. doi: 10.1155/2014/943162

77. Hashim K.N., Chin K.Y., Ahmad F. The mechanism of honey in reversing metabolic syndrome. *Molecules*. 2021;26(4):808. doi:10.3390/molecules26040808

78. Lemieux I., Despres J.P. Metabolic syndrome: past, present and future. *Nutrients*. 2020;12(11):3501. doi: 10.3390/nu12113501

79. Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018;20:12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z

80. Rochlani Y., Pothineni N.V., Kovelamudi S., Mehta J.L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther. Adv. Cardiovasc.* 2017;11(8):215–225. doi: 10.1177/1753944717711379

81. Soodaeva S., Klimakov I., Kubysheva N., Popova N., Batyrshin I. The state of the nitric oxide cycle

in respiratory tract diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020;2020:4859260. doi: 10.1155/2020/4859260

82. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях. *Биохимия*. 2000;65(4):485–503.

Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Reutov V.P. Nitric oxide and NO-synthases in mammals in different states. *Biochemistry (Moscow)*. 2000;65(4):409–426. [In Russian].

83. Lundberg J.O., Gladwin M.T., Shiva S., Ahluwalia A., Webb A.J., Benjamin N., Bryan N.S., Butler A., Cabrales P., Fago A., ... Weitzberg E. Nitrate and nitrite in biology, nutrition and therapeutics. *Nature Chemical Biology*. 2009;5(12):865–869. doi: 10.1038/nchembio.260

84. Реутов В.П., Самосудова Н.В., Сорокина Е.Г. Модель глутаматной нейротоксичности и механизмы развития типового патологического процесса. *Биофизика*. 2019;64(2):316–336. doi: 10.1134/S000630291902011X

Reutov V.P., Samosudova N.V., Sorokina E.G. A model of glutamate neurotoxicity and mechanisms of development of the typical pathological process. *Biophysics*. 2019;64(2):233–250. [In Russian]. doi: 10.1134/S000630291902011X

85. Kapil V., Khambata R.S., Jones D.A., Rathod K., Primus C., Massimo G., Fukuto J.M., Ahluwalia A. The noncanonical pathway for *in vivo* nitric oxide generation: the nitrate-nitrite-nitric oxide pathway. *Pharmacol. Rev.* 2020;72(3):692–766. doi: 10.1124/pr.120.019240

86. Stefano G.B., Kream R.M. Alkaloids, nitric oxide, and nitrite reductases: evolutionary coupling as regulators of cellular bioenergetics with special relevance to the human microbiome. *Med. Sci. Monit.* 2018;24:3153–3158. doi: 10.12659/MSM.909409

87. Kayki-Mutlu G., Koch W.J. Nitric oxide and S-nitrosylation in cardiac regulation: G protein-coupled receptor kinase-2 and  $\beta$ -arrestins as targets. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(2):521. doi: 10.3390/ijms22020521

#### Сведения об авторах:

Людмила Александровна Кузнецова, д.б.н., ORCID: 0000-0001-9215-6018, e-mail: praskovia1231@mail.ru

Наталья Евгеньевна Басова, к.б.н., ORCID: 0000-0002-7316-2882, e-mail: basovnat@mail.ru

Александр Олегович Шпаков, д.б.н., ORCID: 0000-0002-4293-3162, e-mail: alex\_shpakov@list.ru

#### Information about the authors:

Ludmila A. Kuznetsova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0001-9215-6018,

e-mail: praskovia1231@mail.ru

Nataliya E. Basova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7316-2882, e-mail: basovnat@mail.ru

Alexander O. Shpakov, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-4293-3162, e-mail: alex\_shpakov@list.ru

Поступила в редакцию 18.04.2022

После доработки 16.05.2022

Принята к публикации 10.06.2022

Received 18.04.2022

Revision received 16.05.2022

Accepted 10.06.2022

## Экспериментальные модели сколиоза на животных для понимания этиологии идиопатического сколиоза

Е.Л. Строкова, Н.Ю. Пахомова, А.Ф. Гусев, А.М. Зайдман

*Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17*

### Резюме

Идиопатический сколиоз – распространенное заболевание опорно-двигательного аппарата, поражающее 2–3 % детей и подростков во всем мире. Этиология и патогенез сколиотической деформации позвоночника до сих пор не раскрыты, несмотря на многочисленные многолетние исследования. Моделирование сколиоза на животных может стать основой, позволяющей изучить возможные этиологические факторы и патогенетические механизмы формирования рассматриваемой патологии и перспективы возможного лечения сколиоза в будущем. На сегодняшний день создано и изучено множество разных типов моделей сколиотической болезни. Целью настоящего обзора явился анализ литературных данных моделирования сколиоза на животных для понимания этиологического фактора идиопатического сколиоза у человека. **Материал и методы.** Обзор выполнен с использованием баз данных электронных информационных ресурсов PubMed (MEDLINE), Scopus, eLibrary.ru. Анализ проведен по следующим поисковым словам: «идиопатический сколиоз», «экспериментальная модель сколиоза», «модель сколиоза на животных», «механические модели сколиоза», «модели резекции пинеальной железы», «генетические модели сколиоза». **Результаты.** Анализ данных научной литературы подтверждает высокую значимость экспериментальных моделей сколиоза на животных для изучения этиологии идиопатического сколиоза. В обзоре обобщены и проанализированы сведения об основных направлениях моделирования сколиотической деформации: механические, нейроэндокринные и генетические модели. **Заключение.** Модели сколиоза, представленные в литературе, осуществлены с разной степенью успешности и не смогли прояснить вопроса этиологии патологии позвоночника, однако они являются полезным средством для тестирования вмешательств, направленных на исправление и предотвращение деформации. Разработка оптимальной экспериментальной модели сколиоза на животных в дальнейшем позволит преодолеть имеющиеся ограничения в определении этиологического фактора идиопатического сколиоза и описать процессы развития болезни, характерные для человека.

**Ключевые слова:** идиопатический сколиоз, экспериментальная модель, модели сколиоза на животных, механические модели сколиоза, модели резекции пинеальной железы, генетические модели сколиоза.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Гусев А.Ф., e-mail: agusev@niito.ru

**Для цитирования:** Строкова Е.Л., Пахомова Н.Ю., Гусев А.Ф., Зайдман А.М. Экспериментальные модели сколиоза на животных для понимания этиологии идиопатического сколиоза. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2022;42(4):49–61. doi: 10.18699/SSMJ20220404

## Experimental animal models of scoliosis for understanding the etiology of idiopathic scoliosis

E.L. Strokovaya, N.Yu. Pakhomova, A.F. Gusev, A.M. Zaydman

*Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan  
630091, Novosibirsk, Frunze str., 17,*

## Abstract

Idiopathic scoliosis is a common disease of the musculoskeletal system, affecting 2–3% of children and adolescents worldwide. The etiology and pathogenesis of scoliotic spinal deformity have not yet been disclosed, despite numerous long-term studies. Animal modeling of scoliosis can become the basis for studying possible etiological factors and pathogenetic mechanisms of the formation of the pathology in question and the prospects for possible treatment of scoliosis in the future. To date, many different types of models of scoliotic disease have been created and studied. The purpose of this review was to analyze the literature data on animal modeling of scoliosis in order to understand the etiological factor of idiopathic scoliosis in humans. **Material and methods.** The review was carried out using databases of electronic information resources PubMed (MEDLINE), Scopus, eLibrary.ru. The analysis of scientific literature was carried out according to the search words: “idiopathic scoliosis”, “experimental model of scoliosis”, “animal model of scoliosis”, “mechanical models of scoliosis”, “pineal gland resection models”, “genetic models of scoliosis”. **Results.** The analysis of scientific literature data confirms the high importance of experimental animal models of scoliosis for the study of the etiology of idiopathic scoliosis. The review summarizes and analyzes data on the main directions of modeling scoliotic deformity: mechanical, neuroendocrine and genetic models. **Conclusions.** The models of scoliosis presented in the literature have been implemented with varying degrees of success and have not been able to clarify the etiology of spinal pathology, but they are a useful tool for testing interventions aimed at correcting and preventing deformity. The development of an optimal experimental model of scoliosis in animals will further overcome the existing limitations in determining the etiological factor of idiopathic scoliosis and describe the processes of disease development characteristic of humans.

**Key words:** idiopathic scoliosis, experimental model, animal models of scoliosis, mechanical models of scoliosis, pineal gland resection models, genetic models of scoliosis.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Gusev A.F., e-mail: agusev@niito.ru

**Citation:** Stroková E.L., Pakhomova N.Yu., Gusev A.F., Zaydman A.M. Experimental animal models of scoliosis for understanding the etiology of idiopathic scoliosis. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(4):49–61. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220404

## Введение

Сколиоз – это деформация позвоночника, характеризующаяся искривлением во фронтальной, сагиттальной и поперечной плоскостях [1]. Термином «сколиоз» принято определять любое искривление позвоночника с углом Кобба  $>10^\circ$ , диагностируемое на переднезаднем рентгеновском изображении [2]. Данный термин чаще всего ассоциируется с идиопатическим сколиозом (ИС) – наиболее распространенным нарушением опорно-двигательного аппарата в детском и подростковом возрасте. К идиопатическим относится 80 % всех известных сколиозов, причины происхождения которых не известны [3]. ИС проявляется незадолго до полового созревания или во время него. В периоды активного роста скелета риск прогрессирования деформации увеличивается. Заболевание чаще встречается у девочек, чем у мальчиков [4]. Сколиоз вызывает значительную степень дискомфорта, начиная от изменения позы, походки, хронической боли в спине и заканчивая затрудненным дыханием, возникающим из-за сдавливания жизненно важных органов в грудной клетке [5]. Лечение варьируется в зависимости от тяжести и прогрессирования деформации и может быть консервативным (наблюдение и ортопедические меры) на ранних стадиях или

хирургическим в запущенных или прогрессирующих случаях [6]. Часто хирургические манипуляции приводят к еще более плохим перспективам для качества жизни, чем сам сколиоз [7].

Многочисленные исследования сколиотической деформации позвоночника не смогли раскрыть этиологию и патогенез рассматриваемого заболевания. ИС не поддается пониманию отчасти из-за его генетической сложности. В последние годы успехи были достигнуты в результате недавних исследований общегеномных ассоциаций (GWAS) и благодаря методам секвенирования нового поколения (NGS) [8]. Значительным препятствием для выявления этиологического фактора ИС является отсутствие экспериментальной модели, позволяющей изучить генетические и биологические механизмы формирования патологии. Создание модели на животных осложняется тем, что часть исследователей связывают формирование сколиотической деформации с «двуногим» состоянием тела человека. Руководствуясь данной теорией, можно сделать вывод, что вероятная предпосылка развития сколиоза у человека обусловлена прямохождением, и сколиоз является так называемой расплатой за строго вертикальное положение тела [2]. Однако деформации позвоночника (врожденный сколиоз, кифосколиоз и др.) наблюдаются у других видов

позвоночных, в частности у четвероногих животных (мыши, кошки, собаки) и даже у водоплавающих (рыбы, киты) [9–11]. Разработка экспериментальной модели сколиоза на животных, по биомеханическим параметрам наиболее близкой к человеку, позволит исследовать генетические механизмы формирования патологии и обеспечит понимание развития заболевания у человека.

Цель настоящего обзора – анализ литературных данных моделирования сколиоза на животных для понимания этиологии ИС у человека.

## Материал и методы

Проведен анализ научной литературы, анонсированной в базах данных электронных информационных ресурсов PubMed (MEDLINE), Scopus, eLibrary.ru, поиск выполнялся по ключевым словам «идиопатический сколиоз», «экспериментальная модель сколиоза», «модель сколиоза на животных», «механические модели сколиоза», «модели резекции пинеальной железы», «генетические модели сколиоза». В анализ включены статьи, написанные на русском, английском и французском языках. Глубина поиска составляла период 1959–2021 гг. и определялась фундаментальностью исследований.

### Модели сколиоза на животных

Первые попытки создания модели сколиотической болезни у животного были предприняты после начала исследований этиологического фактора сколиоза у человека. За последние десятилетия разработано и опробовано более 200 различных моделей сколиоза, представляющих собой обширную и достаточно разнородную группу. Основа предложенных моделей сильно варьируется – от неврологической причины до генетической мутации и морфометрических изменений, приводящих к неблагоприятным биомеханическим дисбалансам, вплоть до многофакторного нарушения развития позвоночника. Выделяют несколько основных направлений моделирования сколиоза на животных: модели резекции пинеальной железы (нейроэндокринные), механические модели и генетические модели [2]. Разработанные модели представлены экспериментами на двуногих и четвероногих животных, а также рыбах. Несмотря на то что двуногие и четвероногие не имеют одинаковых векторов осевой нагрузки и напряжения, однако все позвоночные испытывают механические нагрузки и скручивание позвоночника при перемещении в окружающей среде, независимо от того, являются они наземными или водными [12]. Доступность и эффективность моделей на четвероногих животных и наличие генетических сходств у людей и рыб способство-

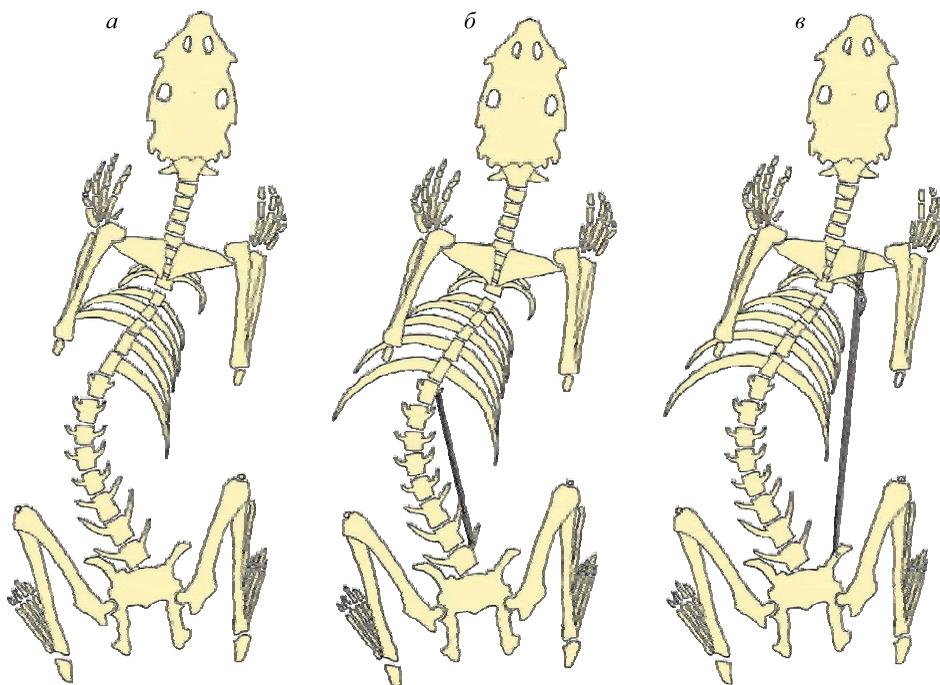
вали их использованию в экспериментальных исследованиях.

### Механические модели

Системное взаимодействие внешних и внутренних компонентов опорно-двигательного аппарата человека (кости, хрящи, соединительная ткань, мышцы, периферическая нервная система) имеет важное значение в развитии и поддержании гомеостаза позвоночника. Дефекты в одном или нескольких из этих компонентов могут приводить к формированию деформации позвоночного столба. Например, возникновению нестабильности позвоночника способствуют незначительные дефекты иннервации параспинальных мышц и межпозвоночного диска [13]. В связи с этим начальные исследования патогенеза ИС основаны на эмпирическом тестировании разнообразных механистических идей на моделях животных. Большинство моделей ИС было создано путем установления механической асимметрии с помощью фиксации, привязывания или резекции осевых тканей. Первые данные по экспериментальному сколиозу путем систематического резекционного анализа были получены на кроликах [14, 15]. В дальнейшем исследования на мышцах показали, что односторонняя остеотомия ребер или нехирургическая деформация грудной клетки приводят к прогрессирующему грудному сколиозу (рис. 1) [16]. Представленные данные согласуются с полученными ранее результатами [17, 18] и подтверждают модель, в которой биомеханическое разъединение грудной клетки и позвоночника может привести к возникновению и прогрессированию сколиоза.

Моделирование сколиотической деформации на животных с использованием механической асимметрии стало одним из предпочтительных методов индукции сколиоза, приводящих к высокой частоте воспроизведения результатов. Методика была применена к широкому спектру видов, включая также крупных животных – козлят [20, 21], свиней (рис. 2) [22–24], телят [25]. Результаты исследований стали широко применяться в доклинических испытаниях различных устройств для коррекции сколиоза [26].

После успеха резекции ребер у четвероногих животных данный метод был применен на двуногих, являющихся наиболее привлекательным вариантом для моделирования деформации позвоночника, поскольку, как и люди, подвержены воздействию на позвоночник осевых сил, вторичных по отношению к гравитации. Индуцирование сколиоза через резекцию ребер было показано на цыплятах [27] и приматах [28]. Полученные данные согласовались с аналогичными экспериментами на четвероногих животных.

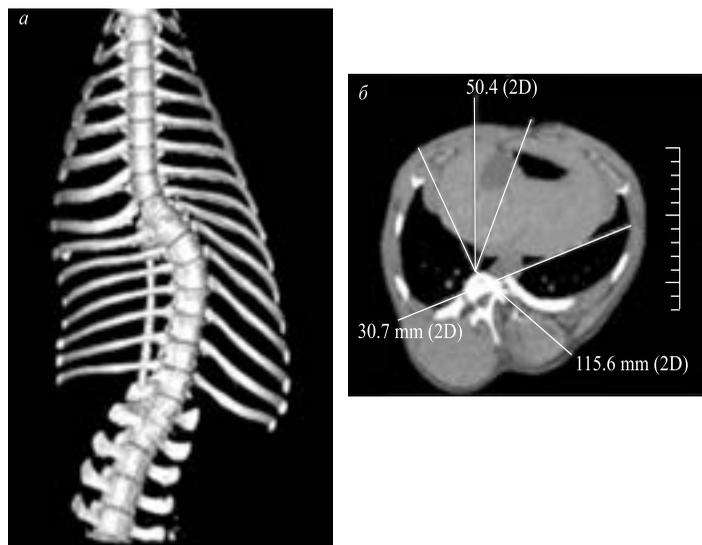


**Рис. 1.** Механическая асимметрия вдоль позвоночника четвероногого животного, созданная путем односторонней резекции ребер и реберно-позвоночного сустава (а), односторонней привязки между поперечными отростками ипсилатеральных позвонков (б) или односторонней привязки между ипсилатеральным тазом и лопаткой (в) [19]

**Fig. 1.** Mechanical asymmetry along the spine of a four-legged animal, created by unilateral resection of the ribs and the rib-vertebral joint (a), unilateral tethering between the transverse processes of the ipsilateral vertebrae (б) or unilateral tethering between the ipsilateral pelvis and the scapula (в) [19]

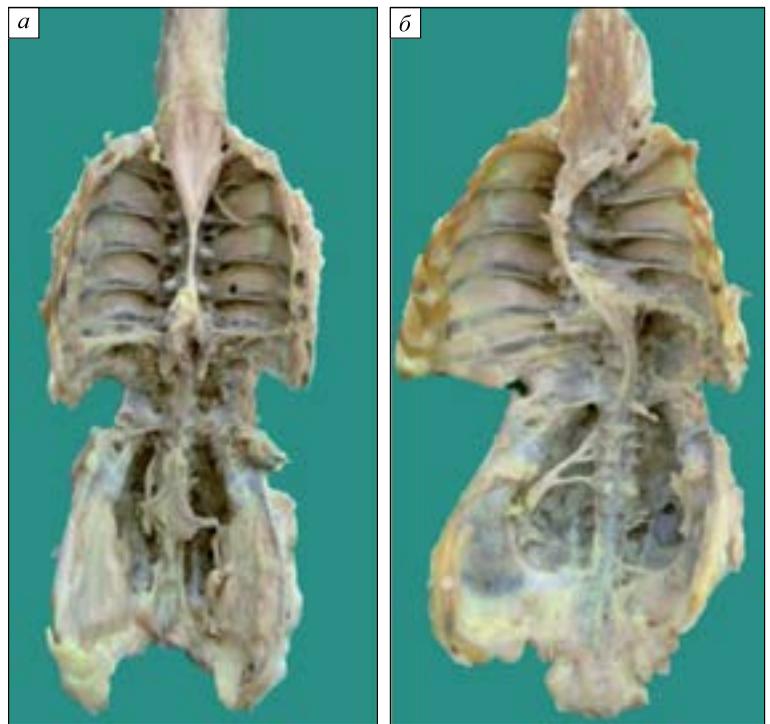
В последующие годы было высказано предположение, что кроме внутренних дефектов осевого скелета значительный вклад в патогенез ИС могут вносить компоненты, связанные с функционированием позвоночника, такие как дисфункциональный сенсомоторный контроль, асимметрия полукружного канала и вестибулярные дефекты [29, 30]. Показано, что односторонняя резекция внутреннего уха или вестибулярных структур у лягушки приводит к прогрессирующему

сколиозу без дисплазии позвонков [31]. Таким образом, механические модели сколиоза на животных могут служить подтверждением того, что как структурные, так и нервно-мышечные асимметрии в периоды развития позвоночника могут приводить к развитию сколиотической деформации. В периоды быстрого роста даже незначительные дефекты биомеханических свойств элементов позвоночника могут быть первичными для инициации сколиоза. Представленные моде-



**Рис. 2.** Модель раннего сколиоза у свиньи Ландраса, индуцированная задней асимметричной спинно-мозговой привязью: переднезадний рентгеновский снимок (а), корональная компьютерная томография позвоночника и грудной клетки (б) [23]

**Fig. 2.** A model of early scoliosis in a Landrace pig induced by a posterior asymmetric spinal tether: anterior-posterior X-ray (a), coronal computed tomography of the spine and chest (б) [23]



**Рис. 3.** Типичный образец позвоночника цыпленка после пинеалэктоми: прямой позвоночник (контрольная группа без хирургического вмешательства) (а), сколиотическая деформация позвоночника после хирургической пинеалэктоми (б) [38]

**Fig. 3.** A typical sample of the chicken spine after pinealectomy: straight spine (control group without surgery) (a), scoliotic deformity of the spine after surgical pinealectomy (б) [38]

ли расширяют возможности для изучения хирургических вмешательств, которые направлены на уменьшение установленной деформации.

#### Нейроэндокринные модели

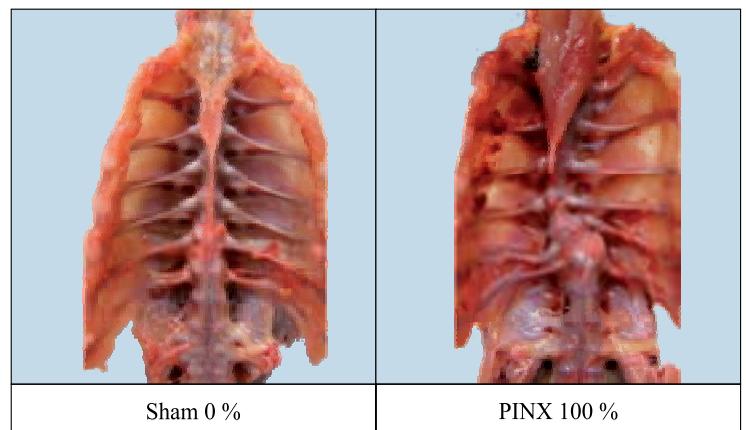
Наиболее распространенная нейроэндокринная модель сколиоза основана на резекции пинеальной железы и представлена экспериментами на курах [32]. После того как у цыпленка, подвергнувшегося пинеалэктомии (хирургической абляции шишковидной железы, PINX), сформировалось искривление позвоночника, возникла гипотеза о том, что нейроэндокринный белок мелатонин играет важную роль в развитии сколиоза. Прогрессирование сколиоза на фоне дефицита мелатонина у кур [33] после удаления шишковидной железы впервые наблюдалось в 1959 г. У цыплят, которые после вылупления подвергались

пинеалэктомии, в 52–100 % случаев наблюдалось развитие резкой деформации позвоночника. Модель была дополнительно подтверждена, когда у цыплят с резецированной пинеальной железой, которым вводили мелатонин или серотонин, сколиоз не развивался [34–37]. В более поздних исследованиях порок развития позвоночника наблюдался у 93 % цыплят с удаленным шишковидным телом (рис. 3) [38]. В контрольной группе формирования деформации позвоночника не происходило.

Показано, что частота образования боковой кривизны позвоночника после хирургической пинеалэктомии из-за различий в сроках наблюдения может значительно варьировать (рис. 4) [32, 39, 40]. Было высказано предположение, что дисфункция специфических рецепторов мелатонина в спинном мозге из-за снижения выработ-

**Рис. 4.** Формирование сколиоза у цыплят Камей. Пинеалэктомия (PINX) произведена цыплятам через три дня после вылупления. Через 34 дня после операции все цыплята в группе PINX продемонстрировали сколиоз. В контрольной группе с фиктивной операцией (Sham) сколиоза не обнаружено [32]

**Fig. 4.** Formation of scoliosis in Cameo chickens. Pinealectomy (PINX) is performed on chicks three days after hatching. 34 days after surgery, all chickens in the PINX group showed scoliosis. No scoliosis was detected in the control group with a fictitious operation (Sham) [32]

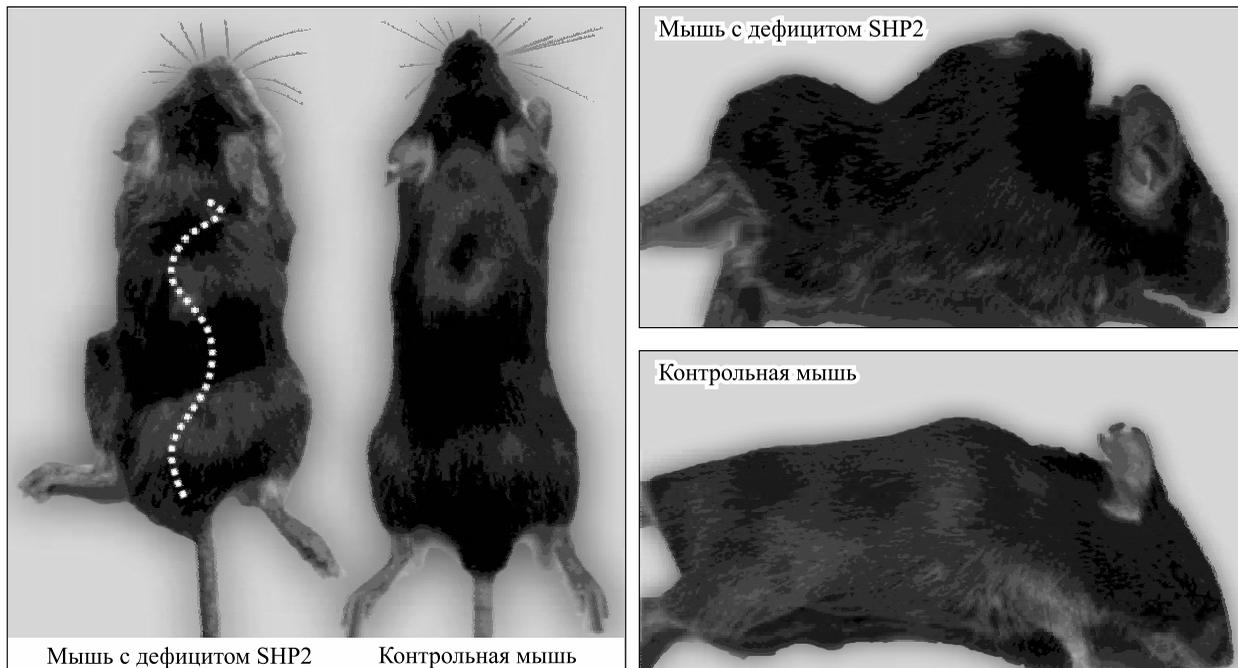


ки гормона может быть ответственна за развитие различных деформаций позвоночника, таких как сколиоз [39, 41].

В последующем данная модель была протестирована на млекопитающих и показала, что у крыс с пинеалэктомией сколиотическая деформация развивается только в том случае, если они становятся двуногими (путем хирургического

удаления одной пары конечностей), косвенно подтверждая, что осевая нагрузка на позвоночник играет неотъемлемую роль в развитии сколиоза. Исследования по моделированию сколиоза с индуцированным дефицитом мелатонина не нашли подтверждения у высших млекопитающих и молодых приматов [42–44]. В немногочисленных работах по хирургической или химической резек-

a



b



**Рис. 5.** Внешний вид мышей с дефицитом гена SHP2 в хондроцитах (a) и рентгенографическая оценка позвоночника, демонстрирующая у них сколиоз и кифоз, переднезадняя и боковая проекции (б) [55]

**Fig. 5.** The appearance of a mouse with a deficiency of the SKP2 gene in chondrocytes (a) and radiographic evaluation of the spine, demonstrating scoliosis and kyphosis in them, antero-posterior and lateral projections (б) [55]

пии шишковидной железы у человека по поводу опухоли показано, что ни у одного из детей не развились сколиотические деформации [43, 45]. Таким образом, роль мелатонина в развитии сколиоза у примитивных видов неоспорима, однако у людей эти данные остаются гипотетическими [44, 46–48].

### Генетические модели

Инновации в методе секвенирования в последние десятилетия способствовали быстрому и значительному расширению генетических исследований сколиоза [49]. Возникновение новых методов генетического анализа и совершенствование уже существующих на фоне создания генетически определенных линий лабораторных животных позволили продвинуться вперед в вопросе этиологии ИС. Анализ связей в семьях и общегеномные исследования ассоциаций (GWAS) в спорадических случаях [50] определили большое количество генов-кандидатов, связанных с патогенезом сколиоза. Выявленные гены были экстраполированы на модели сколиоза у животных. Исследования на наследуемых моделях способствовали более глубокому пониманию генетики нормального позвоночника и особенностей патогенеза сколиоза у человека. Использование генетически определенных моделей лабораторных животных выявило наследуемые генетические поражения, которые способствуют развитию сколиоза [51–54].

Мыши являются распространенной генетической моделью для изучения сколиоза, поскольку их геном тщательно изучен. Существует несколько мутантных штаммов мышей с признаками, характерными для ИС, причем большинство из них является результатом дефектов в развитии или гомеостазе соединительных тканей и хрящей [55]. Методами генной инженерии с помощью введения тамоксифена получены генетически модифицированные мыши с индуцируемой делецией гена протеин-тирозинфосфатазы-2 SHP2, фермент в их хондроцитах инактивируется во время ювенильной стадии роста начиная с 4-недельного возраста мыши. В течение двух недель с момента начала дефицита SHP2 развивалась прогрессирующая кифосколиотическая деформация (грудной лордоз и грудопоясничный кифосколиоз) (рис. 5) [55].

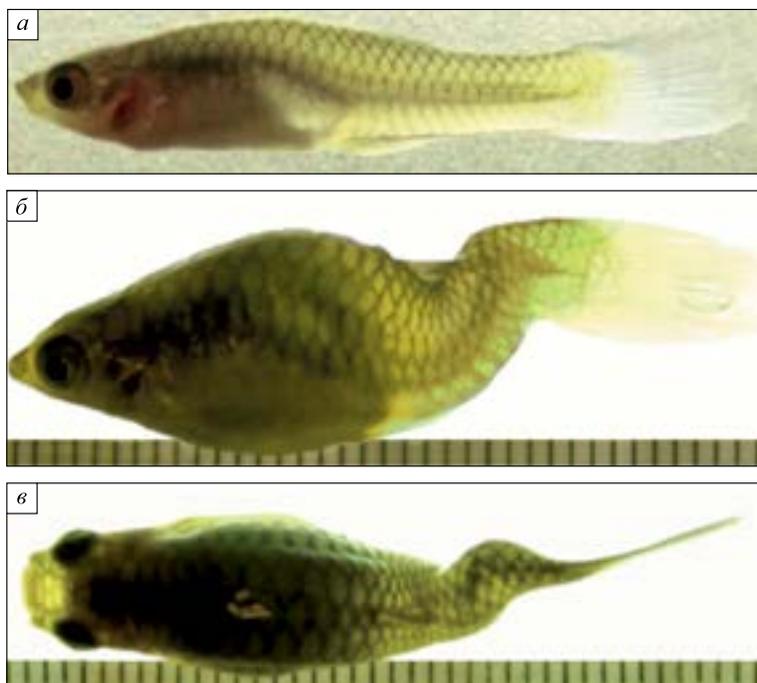
P.F. Giampietro et al. [56] выполнили анализ базы данных генома мыши по фенотипической категории, показавший, что животные с рядом мутаций демонстрировали сколиотический фенотип. Среди генов, несущих мутации, ответственных за деформацию их позвоночника, имеются аналоги у человека, включая *Pax1*, *Dll3*, *Wnt3a*,

*Ky*, *Lmx1a*, *Fbn2* и *Sim2*. Таким образом, значительная часть исследований моделирования сколиоза проведена на четвероногих животных. В то же время известно, что они не подвержены таким осевым нагрузкам и спинному напряжению, как двуногие. Подобное замечание можно отнести и к рыбам, строение позвоночника и центр тяжести которых отличны от таковых у человека. Однако опыт наблюдения за лежащими больными [14] позволил сделать вывод, что сколиотическая деформация может возникать и прогрессировать в позвоночнике, ориентированном в горизонтальной плоскости и свободном от дорсальной силы тяжести.

Одной из моделей животных с естественной деформацией позвоночника является гуппи (*Poecilia reticulata*). Исследования рыбок гуппи с искривлением позвоночника [57] продемонстрировали, что деформация может развиваться и у не-двуногих животных, в частности у рыб, и близка формированию ИС у человека (рис. 6).

У гуппи возможно образование боковой кривизны позвоночника в разное время после рождения. Предложенная модель была использована для изучения первичных факторов, участвующих в развитии искривления осевого скелета в отсутствие гравитации [58]. Обнаружен полигенный тип наследования с преобладанием большей деформации позвоночника у особей женского пола. K.F. Gorman et al. показали, что аналогично людям гуппи имитируют широкую изменчивость фенотипа с разным возрастом начала, скоростью прогрессирования и величиной кривой.

В качестве экспериментальной модели сколиоза в последние десятилетия используются мутанты зебрафиш (*Danio rerio*) с недостаточным Wnt-сигналингом (мутации протеин-тирозинкиназы-7). Исследования показывают, что зебрафиш, несущие мутации в гене *ptk7*, – это первая генетически определенная модель развития человеческого ИС (рис. 7) [51]. Установлено, что люди и рыбы имеют много генетических сходств, которые могут быть полезны при дальнейшем исследовании этиологии сколиоза. Выделенные последовательности генов у рыб имеют соответствия последовательностям у людей, включая гены, участвующие в дифференцировке остеобластов и хондроцитов, образовании костей и мышц [19]. В клинических работах показано, что сверхэкспрессия гена *LBX1* связана с ИС у человека и является причиной деформации у зебрафиш [59]. В основном прозрачные тела рыбок делают их все более ценными объектами для изучения постэмбрионального развития скелета и заболеваний позвоночника [60–62].



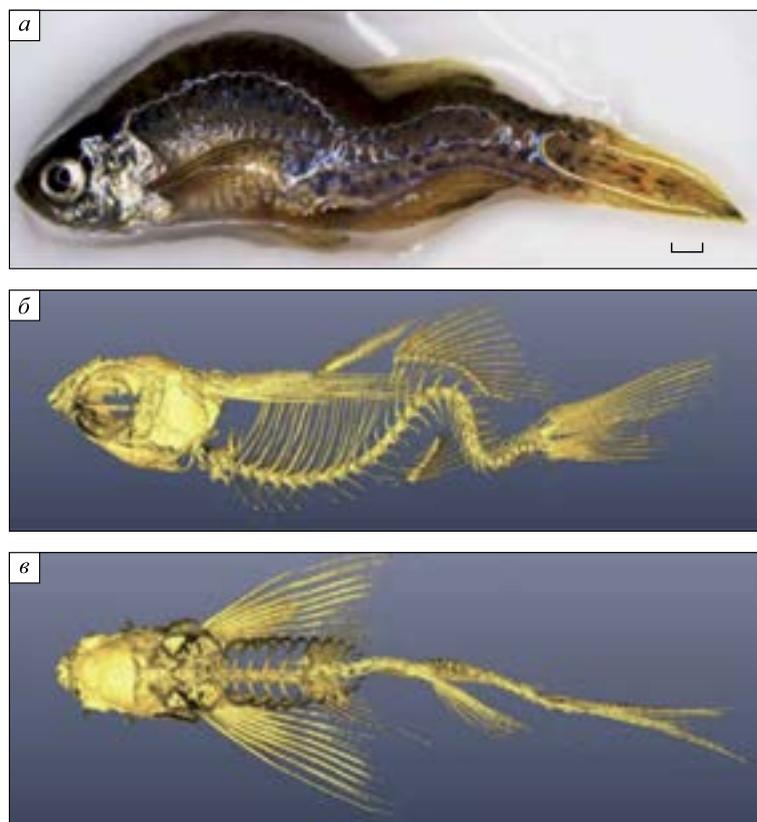
**Рис. 6.** Деформация позвоночника у гуппи (*Poecilia reticulata*): сагиттальный профиль нормального животного (а); сагиттальный профиль (б) и вид сверху самца с деформацией (в) [57]

**Fig. 6.** Spinal deformity in guppy fish (*Poecilia reticulata*): sagittal profile of a normal animal (a); sagittal profile (б) and top view of adult male with deformity (в) [57]

В последние годы появляются исследования [63], показывающие, что в качестве молекулярной модельной системы для изучения этиологии ИС также может быть использована гетерандрия средиземноморская (*Aphanius fasciatus*), имеющая врожденную деформацию скелета. Характеристика сколиоза у *Aphanius fasciatus* выявила

морфологические и биохимические параллели со сколиозом у человека.

Таким образом, генетические модели сколиоза на животных позволяют установить вклад различных генов в процесс формирования деформации позвоночника. В большинстве генетических исследований показана значительная роль генов, участвующих в становлении хряща и кости. Ана-



**Рис. 7.** Зиготические *ptk7*-мутанты зебрафиш с трехмерным искривлением позвоночника: внешний вид, прогрессирующая кривизна (а), вид сбоку (б) и сверху (в) [51]

**Fig. 7.** Zygotic *ptk7* zebrafish mutants with three-dimensional curvature of the spine: appearance, progressive curvature (a), side (б) and top view (в) [51]

лиз результатов на моделях сколиоза у мышей и рыб показал, что нарушения в формировании костной ткани позвоночника на стадии хряща могут способствовать развитию сколиоза [64–69]. Модели сколиоза со специфической инактивацией или отключением генов или белков, связанных с регуляцией хряща, предполагают, что дефекты аномального энхондрального окостенения, хондрогенной дифференцировки и апоптоза хондроцитов приводят к искривлению позвоночника [52, 65, 67, 69]. Основные механизмы генетических факторов, приводящих к искривлению позвоночника, еще предстоит подтвердить.

## Обсуждение

В природе не существует животного с позвоночником, анатомия и физиология которого идентичны таковым позвоночника человека. Несмотря на это широкое распространение ИС способствовало созданию моделей сколиоза на животных. Предложенные модели порой вызывали у исследователей больше вопросов, чем давали ответов. Процедуры, направленные на развитие сколиоза, варьировались от системных до локальных вмешательств и от вида к виду. В целом, в большинстве методов использовались животные, которые не достигли скелетной зрелости, что отражает главным образом убеждение в том, что сколиоз тесно связан с ростом и является развивающимся и динамичным процессом.

За последние десятилетия разработано несколько десятков моделей сколиоза, однако ни одна из них не может четко воспроизвести патофизиологию заболевания и имитировать анатомию позвоночника человека. Представленные модели создают деформации позвоночника, близкие к ИС, и, как правило, обеспечивают лишь малую часть истинной патологии этого сложного состояния с точки зрения этиопатогенеза, анатомии или биомеханики [70]. Полученные результаты порой порождают у исследователей закономерный вопрос: как позвоночник любого животного можно сравнить со специализированным, сегментированным и гравитационно нагруженным человеческим позвоночником?

Безусловной и неоспоримой ценностью моделей является то, что они позволяют определить особенности развития позвоночного столба в норме и обнаружить факторы, которые могут привести к формированию сколиотической и других деформаций позвоночника. Разработанные модели могут быть полезны при изучении молекулярной генетики и механики развития позвоночника и заболеваний опорно-двигательного аппарата. Таким образом, на данный момент не существует

идеальной животной модели для изучения этиопатогенеза ИС и невозможно выделить истинную модель сколиоза. Следовательно, исследователи должны четко определить, что хотят изучить, а затем выбрать модель, наиболее подходящую для их целей.

Каждая модель расширила знания и внесла определенный вклад в вопрос изучения деформации позвоночника. В то же время они имеют значительные ограничения, не позволяющие экстраполировать полученные данные на человека. Модели на четвероногих животных широко используются в экспериментальных исследованиях, несмотря на то что четвероногие не подвержены таким же осевым нагрузкам и спинному напряжению, как человек. Применение подобных моделей обусловлено доступностью, простотой манипуляций, низкой стоимостью, быстрой сменой поколений и глубоким изучением существующих трансгенных линий [70]. Широкое использование в последние годы моделей сколиоза на рыбах определяется наличием генетических сходств у людей и рыб в последовательностях ряда ключевых генов, возможностью изучения постэмбрионального развития рыб с установленными генетическими дефектами и другими причинами. В частности, активная работа с моделями сколиоза на гуппи обусловлена простотой в обращении с рыбками, коротким временем генерации и доступностью использования геномных ресурсов. Существенными очевидными недостатками у рыб в качестве модели сколиотического животного является отсутствие гравитации и формирование деформации в сагиттальной плоскости, в то время как для ИС характерна трехмерная деформация позвоночника с гравитационным притяжением. Таким образом, экспериментальные модели сколиоза на рыбах не отражают патогенетические механизмы, формирующиеся у животных, средой обитания которых является суша, поскольку влияние механических и физических факторов естественной среды обитания существенно различается.

В моделях сколиоза на двуногих животных также можно выделить значительные недостатки. В то же время использование двуногих моделей сколиоза, в частности моделей на курах, для экспериментальных исследований определяется несколькими значительными основаниями. По мнению большинства исследователей, общая двуногая особенность кур и людей имеет решающее значение для развития бокового искривления и осевого вращения в позвоночнике. Двуногие модели более точно имитируют человеческую позу и подвержены подобным силам гравитации.

Описаны случаи возникновения у кур спонтанного сколиоза [71]. Неоспоримым преимуществом моделей на куриных эмбрионах является доступность и воспроизводимость результатов.

## Заключение

Анализ современного состояния исследований по проблеме экспериментального моделирования сколиоза выявил значительный объем работ по данной тематике, в основном выполненных на таких группах, как модели резекции пинеальной железы, механические модели и генетические модели. Представленные модели осуществлены с разной степенью успешности и не смогли прояснить вопроса этиологии деформации позвоночника, однако они являются полезным средством для тестирования вмешательств, направленных на ее исправление и предотвращение. Разработанные модели позволили определить, что в развитие сколиотической деформации вовлечены внутренние и внешние силы, действующие на позвоночник, где ключевую роль играет генетическая предрасположенность и нейроэндокринная дисфункция. Наиболее перспективными представляются двуногие модели сколиоза, поскольку более точно имитируют человеческую позу и, следовательно, подвержены подобным силам гравитации.

## Список литературы / References

1. Trobisch P., Suess O., Schwab F. Idiopathic scoliosis. *Dtsch. Arztebl.* 2010;107:875–883, quiz 84. doi: 10.3238/arztebl.2010.0875
2. Kusumi K., Dunwoodie S.L. The genetics and development of scoliosis. Switzerland: Springer, 2018; 199 p. doi: 10.1007/978-3-319-90149-7
3. Gorman K.F., Julien C., Moreau A. The genetic epidemiology of idiopathic scoliosis. *Eur. Spine J.* 2012;21(10):1905–1919. doi: 10.1007/s00586-012-2389-6
4. Fadzani M., Bettany-Saltikov J. Etiological theories of adolescent idiopathic scoliosis: Past and present. *Open Orthop. J.* 2017;11(Suppl-9, M3):1466–1489.
5. Perez-Machado G., Berenguer-Pascual E., Bovea-Marco M., Rubio-Belmar P.A., Garcia-Lopez E., Garzon M.J., Mena-Mollá S., Pallardó F.V., Bas T., Viña J.R., García-Giménez J. L. From genetics to epigenetics to unravel the etiology of adolescent idiopathic scoliosis. *Bone.* 2020;140:115563. doi: 10.1016/j.bone.2020.115563
6. Cervera-Irímia J., González-Miranda A., Riquelme-García O., Burgos-Flores J., Barrios-Pitarque C., García-Barreno P., García-Martín A., Hevia-Sierra E., Rollo G., Meccariello L., Caruso L., Bisaccia M. Scoliosis induced by costotransversectomy in mini-pigs model. *Med. Glas. (Zenica).* 2019;16(2). doi: 10.17392/1015-19
7. Roy S. Adolescent idiopathic scoliosis: fishy tales of crooked spines. *Trends Genet.* 2021;37(7):612–615. doi: 10.1016/j.tig.2021.03.004
8. Wise C.A., Sepich D., Ushiki A., Khan-shour A.M., Kidane Y.H., Makki N., Gurnett C.A., Gray R.S., Rios J.J., Ahituv N., Solnica-Krezel L. The cartilage matrisome in adolescent idiopathic scoliosis. *Bone Res.* 2020;8:13. doi:10.1038/s41413-020-0089-0
9. Berghan J., Visser I.N. Vertebral column malformations in New Zealand delphinids with a review of cases worldwide. *Aquat. Mamm.* 2000;26(1):17–25.
10. Ambert A.M., Samuelson M.M., Pitchford J.L., Solangi M. Visually detectable vertebral malformations of a bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) in the Mississippi sound. *Aquat. Mamm.* 2017;43(4):6.
11. Andrews B., Davis W., Parham D. Corporate response and facilitation of the rehabilitation of a California gray whale calf. *Aquat. Mamm.* 2001;27(3):209–211.
12. Boszczyk B.M., Boszczyk A.A., Putz R. Comparative and functional anatomy of the mammalian lumbar spine. *Anat. Rec.* 2001;264(2):157–168.
13. Blecher R., Krief S., Galili T., Biton I.E., Stern T., Assaraf E., Levanon D., Appel E., Anekstein Y., Agar G., Groner Y., Zelzer E. The proprioceptive system master minds spinal alignment: insight into the mechanism of scoliosis. *Dev. Cell.* 2017;42(4):388–399.
14. Langenskiöld A., Michelsson J.E. Experimental progressive scoliosis in the rabbit. *J. Bone Joint. Surg. Br.* 1961;43-B:116–120.
15. Langenskiöld A., Michelsson J.E. The pathogenesis of experimental progressive scoliosis. *Acta Orthop. Scand. Suppl.* 1962;59:1–26.
16. Kubota K., Doi T., Murata M., Kobayakawa K., Matsumoto Y., Harimaya K., Shiba K., Hashizume M., Iwamoto Y., Okada S. Disturbance of rib cage development causes progressive thoracic scoliosis: the creation of a nonsurgical structural scoliosis model in mice. *J. Bone Joint. Surg. Am.* 2013;95(18):e130.
17. Stokes I.A., Laible J.P. Three-dimensional osseo-ligamentous model of the thorax representing initiation of scoliosis by asymmetric growth. *J. Biomech.* 1990;23(6):589–595.
18. Andriacchi T., Schultz A., Belytschko T., Galante J. A model for studies of mechanical interactions between the human spine and rib cage. *J. Biomech.* 1974; 7 (6): 497–507.
19. Bobyn J.D., Little D.G., Gray R., Schindler A. Animal models of scoliosis. *J. Orthop. Res.* 2015;33(4):458–467. doi: 10.1002/jor.22797
20. Zhang Y.G., Zheng G.Q., Zhang X.S., Wang Y. Scoliosis model created by pedicle screw tethering in immature goats: the feasibility, reliability, and complications. *Spine.* 2009;34:2305–2310.

21. Braun J.T., Ogilvie J.W., Akyuz E., Brodke D.S., Bachus K.N. Creation of an experimental idiopathic-type scoliosis in an immature goat model using a flexible posterior asymmetric tether. *Spine*. 2006;31:1410–1414.
22. Odent T., Cachon T., Peultier B., Gournay J. Porcine scoliosis model based on animal growth created with non invasive off-set tethering. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*. 2009;12:199–200. doi: 10.1080/10255840903093359
23. Odent T., Cachon T. Porcine model of early onset scoliosis based on animal growth created with mini-invasive posterior offset tethering: a preliminary report. *Eur. Spine J.* 2011;20(11):1869–1876.
24. Schwab F., Patel A., Lafage V., Farcy J.P. A porcine model for progressive thoracic scoliosis. *Spine*. 2009;34(11):E397–E404. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181a27156
25. Newton P.O., Fricka K.B., Lee S.S., Farnsworth C.L., Cox T.G., Mahar A.T. Asymmetrical flexible tethering of spine growth in an immature bovine model. *Spine*. 2002;27:689–693.
26. Roth A.K., Bogie R., Jacobs E., Arts J.J., van Rhijn L.W. Large animal models in fusionless scoliosis correction research: a literature review. *Spine J.* 2013;13:675–688.
27. Deguchi M., Kawakami N., Kanemura T., Mimitsu K., Iwata H. Experimental scoliosis induced by rib resection in chickens. *J. Spinal Disord.* 1995;8:179–185.
28. Thomas S., Dave P.K. Experimental scoliosis in monkeys. *Acta Orthopaedica*. 1985;56:43–46.
29. Hawasli A.H., Hullar T.E., Dorward I.G. Idiopathic scoliosis and the vestibular system. *Eur. Spine J.* 2015;24(2):227–233.
30. Pialasse J.P., Mercier P., Descarreaux M., Simoneau M. Sensorimotor control impairment in young adults with idiopathic scoliosis compared with healthy controls. *J. Manip. Physiol. Ther.* 2016;39(7):473–479.
31. Lambert F.M., Malinvaud D., Glaunes J., Bergot C., Straka H., Vidal P.P. Vestibular asymmetry as the cause of idiopathic scoliosis: a possible answer from *Xenopus*. *J. Neurosci.* 2009;29(40):12477–12483.
32. Man G.C., Wang W.W., Yim A.P., Wong J.H., Ng T.B., Lam T.P., Lee S.K., Ng B.K., Wang C.C., Qiu Y., Cheng J.C. A review of pinealectomy-induced melatonin-deficient animal models for the study of etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2014;15: 6484–16499. doi: 10.3390/ijms150916484
33. Thillard M.J. Deformation de la colonne vertebrale consecutives a l'epiphysectomie chez le poussin. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* 1959; 248(8): 238–1240.
- Thillard M.J. Vertebral column deformities following epiphysectomy in the chick. *Komt randyu de l'assotsiatsyon dez anatomist = Reports of the Association of Anatomists*. 1959; 248(8): 238–1240. [In French].
34. Machida M., Dubousset J., Imamura Y., Iwaya T., Yamada T., Kimura J., Toriyama S. Pathogenesis of idiopathic scoliosis: SEPs in chicken with experimentally induced scoliosis and in patient with idiopathic scoliosis. *J. Pediatr. Ortop.* 1994;14:329–335.
35. Machida M., Dubousset J., Imamura Y., Iwaya T., Yamada T., Kimura J. Role of melatonin deficiency in the development of scoliosis in pinealectomized chickens. *J. Bone Joint. Surg. Br.* 1995;77:134–138.
36. Machida M., Murai I., Miyashita Y., Dubousset J., Yamada T., Kimura J. Pathogenesis of idiopathic scoliosis. Experimental study in rats. *Spine*. 1999;24:1985–1989.
37. O'Kelly C., Wang X., Raso J., Moreau M., Mahood J., Zhao J., Bagnall K. The production of scoliosis after pinealectomy in young chickens, rats, and hamsters. *Spine*. 1999;24:35–43.
38. Turgut M., Başaloğlu H.K., Yenisey C., Ozsunar Y. Surgical pinealectomy accelerates intervertebral disc degeneration process in chicken. *Eur. Spine J.* 2006;15:605–612. doi: 10.1007/s00586-005-0972-9
39. Machida M. Cause of idiopathic scoliosis. *Spine*. 1999;24:2576–2583.
40. Bagnall K., Raso V.J., Moreau M., Mahood J., Wang X., Zhao J. The effects of melatonin therapy on the development of scoliosis after pinealectomy in the chicken. *J. Bone Joint Surg.* 1999;81-A:191–199.
41. Wan Q.I., Pang S.F. Segmental, colonal and subcellular distribution of 2-(125 I) Iodo melatonin binding sites in the chicken spinal cord. *Neurosci. Lett.* 1994;180:253–256.
42. Cheung K.M., Wang T., Poon A.M., Carl A., Tranmer B., Hu Y., Luk K.D., Leong J.C. The effect of pinealectomy on scoliosis development in young non-human primates. *Spine*. 2005;30(18):2009–2013.
43. Day G.A., McPhee I.B., Tuffley J., Tomlinson F., Chaseling R., Kellie S., Torode I., Sherwood M., Cutbush K., Geddes A.J., Brankoff B. Idiopathic scoliosis and pineal lesions in Australian children. *J. Orthop. Surg. (Hong Kong)*. 2007;15(3):327–333.
44. M., Bettini N., Dema E., Cervellati S. The role of melatonin in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis (AIS). *Eur. Spine J.* 2011;20(Suppl. 1):68–74. doi: 10.1007/s00586-011-1750-5
45. Grivas T.B., Savvidou O.D. Melatonin the “light of night” in human biology and adolescent idiopathic scoliosis. *Scoliosis*. 2007;2:6.
46. Oyama J., Murai I., Kanazawa K., Machida M. Bipodal ambulation induces experimental scoliosis in C57BL/6J mice with reduced plasma and pineal melatonin levels. *J. Pineal Res.* 2006;40:219–224.
47. Machida M., Dubousset J., Yamada T., Kimura J., Saito M., Shiraishi T., Yamagishi M. Experimental scoliosis in melatonin-deficient C57BL/6J mice without pinealectomy. *J. Pineal Res.* 2006;41(1):1–7.
48. Akel I., Demirkiran G., Alanay A., Karahan S., Marcucio R., Acaroglu E. The effect of calmodulin antagonist on scoliosis: bipodal C57BL/6J mice

model. *Eur. Spine J.* 2009;18:499–505. doi: 10.1007/s00586-009-0912-1

49. Lv X., Xu J., Jiang J., Wu P., Tan R., Wang B. Genetic animal models of scoliosis: A systematic review. *Bone.* 2021;152:116075. doi: 10.1016/j.bone.2021.116075

50. Claussnitzer M., Cho J.H., Collins R., Cox N.J., Dermitzakis E.T., Hurles M.E., Kathiresan S., Kenny E.E., Lindgren C.M., MacArthur D.G., ... McCarthy M.I. A brief history of human disease genetics. *Nature.* 2020;577:179–189. doi: 10.1038/s41586-019-1879-7

51. Hayes M.N., Gao X., Yu L.X., Paria N., Henkelman R.M., Wise C.A., Ciruna B. ptk7 mutant zebrafish models of congenital and idiopathic scoliosis implicate dysregulated Wnt signalling in disease. *Nat. Commun.* 2014;5:4777. doi: 10.1038/ncomms5777

52. Karner C.M., Long F., Solnica-Krezel L., Monk K.R., Gray R.S. Gpr126/Adgrg6 deletion in cartilage models idiopathic scoliosis and pectus excavatum in mice. *Hum. Mol. Genet.* 2015;24:4365–4373. doi:10.1093/hmg/ddv170

53. Buchan J.G., Gray R.S., Gansner J.M., Alvarado D.M., Burgert L., Gitlin J.D., Gurnett C.A., Goldsmith M.I. Kinesin family member 6 (kif6) is necessary for spine development in zebrafish. *Dev. Dyn.* 2014;243(12):1646–1657.

54. Grimes D.T., Boswell C.W., Morante N.F., Henkelman R.M., Burdine R.D., Ciruna B. Zebrafish models of idiopathic scoliosis link cerebrospinal fluid flow defects to spine curvature. *Science.* 2016;352(6291):1341–1344.

55. Kim H.K., Aruwajoye O., Sucato D., Richards B.S., Feng G.S., Chen D., King P.D., Kamiya N. Induction of SHP2 deficiency in chondrocytes causes severe scoliosis and kyphosis in mice. *Spine.* 2013;38(21):E1307–E1312. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182a3d370

56. Giampietro P.F., Blank R.D., Raggio C.L., Merchant S., Jacobsen F.S., Faciszewski T., Shukla S.K., Greenlee A.R., Reynolds C., Schowalter D.B. Congenital and idiopathic scoliosis: clinical and genetic aspects. *Clin. Med. Res.* 2003;1(2):125–136. doi: 10.3121/cmr.1.2.125

57. Gorman K.F., Breden F. Idiopathic-type scoliosis is not exclusive to bipedalism. *Med. Hypotheses.* 2009;72:348–352.

58. Gorman K.F., Tredwell S.J., Breden F. The mutant guppy syndrome curveback as a model for human heritable spinal curvature. *Spine.* 2007;32(7):735–741.

59. Guo L., Yamashita H., Kou I., Takimoto A., Meguro-Horike M., Horike S., Sakuma T., Miura S., Adachi T., Yamamoto T., Ikegawa S., Hiraki Y., Shukunami C. Functional investigation of a non-coding variant associated with adolescent idiopathic scoliosis in zebrafish: Elevated expression of the ladybird homeobox gene causes body axis deformation. *PLoS Genet.* 2016;12(1):e1005802. doi: 10.1371/journal.pgen.1005802

60. Gray R.S., Wilm T.P., Smith J., Bagnat M., Dale R.M., Topczewski J., Johnson S.L., Solnica-Krezel L. Loss of col8a1a function during zebrafish embryogenesis results in congenital vertebral malformations. *Dev. Biol.* 2014;386(1):72–85. doi: 10.1016/j.ydbio.2013.11.028

61. Boswell C.W., Ciruna B. Understanding idiopathic scoliosis: a new zebrafish School of Thought. *Trends Genet.* 2017;33(3):183–196.

62. Luderman L.N., Unlu G., Knapik E.W. Zebrafish developmental models of skeletal diseases. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2017;124:81–124.

63. Lahmar S., Kessabi K., Messaoudi I. Aphanus fasciatus: a molecular model of scoliosis? *Spine Deformity.* 2021;9(4):883–892. doi: 10.1007/s43390-021-00291-w.

64. Kamiya N., Shen J., Noda K., Kitami M., Feng G.S., Chen D., Komatsu Y. SHP2-deficiency in chondrocytes deforms orofacial cartilage and ciliogenesis in mice. *J. Bone Miner. Res.* 2015;30:2028–2032. doi: 10.1002/jbmr.2541

65. Patra D., DeLassus E., Mueller J., Abou-Ezzi G., Sandell L.J. Site-1 protease regulates skeletal stem cell population and osteogenic differentiation in mice. *J. Biol. Open.* 2018;7(2):bio032094. doi: 10.1242/bio.032094

66. Liang J., Li J., Fu Y., Ren F., Xu J., Zhou M., Li P., Feng H., Wang Y. GdX/UBL4A null mice exhibit mild kyphosis and scoliosis accompanied by dysregulation of osteoblastogenesis and chondrogenesis. *Cell Biochem. Funct.* 2018;36:129–136. doi: 10.1002/cbf.3324

67. Liu Z., Ramachandran J., Vokes S.A., Gray R.S. Regulation of terminal hypertrophic chondrocyte differentiation in Prmt5 mutant mice modeling infantile idiopathic scoliosis. *J. Dis. Model Mech.* 2019;12(12):dmm041251. doi: 10.1242/dmm.041251

68. Tsingas M., Ottone O.K., Haseeb A., Barve R.A., Shapiro I.M., Lefebvre V., Risbud M.V. Sox9 deletion causes severe intervertebral disc degeneration characterized by apoptosis, matrix remodeling, and compartment-specific transcriptomic changes. *Matrix Biol.* 2020;94:110–133. doi: 10.1016/j.matbio.2020.09.003

69. Kodama K., Takahashi H., Oiji N., Nakano K., Okamura T., Niimi K., Takahashi E., Guo L., Ikegawa S., Furuichi T. CANT1 deficiency in a mouse model of Desbuquo is dysplasia impairs glycosaminoglycan synthesis and chondrocyte differentiation in growth plate cartilage. *FEBS Open Bio.* 2020;10(6):1096–1103. doi: 10.1002/2211-5463.12859

70. Ouellet J., Odent T. Animal models for scoliosis research: state of the art, current concepts and future perspective applications. *Eur. Spine J.* 2013;22(Suppl. 2):S81–S95. doi: 10.1007/s00586-012-2396-7

71. Rigdon R.H., Mack J. Spontaneous occurrence of scoliosis in the chicken. *Avian Dis.* 1968;12:530–543.

**Сведения об авторах:**

**Елена Леонидовна Строкова**, к.б.н., ORCID: 0000-0002-5789-6982, e-mail: EZavyalova@niito.ru

**Наталья Юрьевна Пахомова**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9575-4096, e-mail: NPahomova@niito.ru

**Аркадий Федорович Гусев**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1572-0089, e-mail: agusev@niito.ru

**Алла Михайловна Зайдман**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-6613-1615,

e-mail: zaydmanam@gmail.com

**Information about the authors:**

**Elena L. Strokova**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-5789-6982, e-mail: EZavyalova@niito.ru

**Natalya Yu. Pakhomova**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9575-4096, e-mail: NPahomova@niito.ru

**Arkady F. Gusev**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1572-0089, e-mail: agusev@niito.ru

**Alla M. Zaydman**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-6613-1615,

e-mail: zaydmanam@gmail.com

*Поступила в редакцию 14.04.2022*

*После доработки 06.05.2022*

*Принята к публикации 28.05.2022*

*Received 14.04.2022*

*Revision received 06.05.2022*

*Accepted 28.05.2022*

## Врожденный вывих бедра – теории, этиологические и предрасполагающие факторы (факторы риска)

Н.Ю. Пахомова, Е.Л. Строкова, В.В. Кожевников, А.Ф. Гусев, А.М. Зайдман

*Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17*

### Резюме

По результатам современных статистических данных, во всем мире врожденные ортопедические патологии занимают второе место в количественном отношении после врожденных заболеваний нервной системы. Врожденный вывих бедра относится к наиболее распространенной и тяжелой патологии опорно-двигательного аппарата у детей и подростков. Теории его развития и этиологические факторы не только представляют исторический интерес, но и создают предпосылки к определению истинной причины этого сложного процесса. Актуальной остается проблема прогнозирования развития дисплазии тазобедренных суставов. Практическое значение заключается в определении этиологического фактора (предрасполагающих или факторов риска) возникновения или проявления заболевания. Анализ литературных данных позволяет предположить, что он основывается на генетическом субстрате. Предрасполагающие факторы лишь повышают риск манифестации патологии. Дальнейшие исследования по определению этиологического фактора позволят сформулировать более конкретные рекомендации по ведению пациентов с дисплазией тазобедренного сустава и, возможно, расширят методы профилактики и консервативного лечения.

**Ключевые слова:** дисплазия тазобедренного сустава, врожденный вывих бедра, этиологический фактор, факторы риска.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Гусев А.Ф., e-mail: agusev@niito.ru

**Для цитирования:** Пахомова Н.Ю., Строкова Е.Л., Кожевников В.В., Гусев А.Ф., Зайдман А.М. Врожденный вывих бедра – теории, этиологические и предрасполагающие факторы (факторы риска). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(4):62–73. doi: 10.18699/SSMJ20220405

## Congenital dislocation of the hip – theories, etiological and predisposing factors (risk factors)

N.Yu. Pakhomova, E.L. Strokova, V.V. Kozhevnikov, A.F. Gusev, A.M. Zaydman

*Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Frunze str., 17*

### Abstract

According to current statistics worldwide, congenital orthopedic pathologies rank second quantitatively after congenital diseases of the nervous system. Congenital dislocation of the hip is one of the most common and severe pathologies of the musculoskeletal system in children and adolescents. The theories of its development and etiological factors are not only of historical interest but also create prerequisites for determining the true cause of this complex process. The problem of predicting the development of hip dysplasia remains relevant. The practical significance lies in determining the etiological factor (predisposing or risk factors) of the disease onset or manifestation. Analysis of the literature suggests that hip dysplasia is based on a genetic substrate as an etiological factor. Predisposing factors only increase the risk of pathology manifestation. Further studies to determine the etiological factor will make it possible to formulate

more specific recommendations for the management of patients with hip dysplasia and possibly expand the methods of prevention and conservative treatment.

**Key words:** hip dysplasia, congenital dislocation of the hip, etiologic factor, risk factors.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Corresponding author:** Gusev A.F., e-mail: agusev@niito.ru

**Citation:** Pakhomova N.Yu., Strokova E.L., Kozhevnikov V.V., Gusev A.F., Zaydman A.M. Congenital dislocation of the hip – theories, etiological and predisposing factors (risk factors). *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(4):62–73. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220405

## **Введение**

Врожденный вывих бедра – патологическое состояние тазобедренного сустава, при котором головка бедренной кости располагается вне вертлужной впадины. В результате разобщенного развития элементов тазобедренного сустава происходит увеличение степени их недоразвития, что в свою очередь усиливает смещение головки бедра... (по определению Ассоциации травматологов-ортопедов России).

Дисплазия тазобедренных суставов и врожденный вывих бедра – последовательные варианты одной и той же патологии. В МКБ-10 выделяют три основных связанных варианта дисплазии тазобедренных суставов: врожденная дисплазия вертлужной впадины, врожденный подвывих бедра и врожденный вывих бедра. В русскоязычной литературе встречаются два термина: дисплазия тазобедренных суставов и врожденный вывих бедра, обозначающие одно и то же заболевание [1]. В зарубежной литературе используется определение *developmental dysplasia of the hip* («развивающаяся дисплазия тазобедренного сустава»), означающее, что диспластическая децентрация, подвывих и вывих бедра являются не отдельными нозологическими единицами, а звеньями одной цепи патологического состояния в развитии врожденного вывиха бедра при отсутствии адекватного лечения [2].

По результатам современных статистических данных, во всем мире врожденные ортопедические патологии занимают второе место в количественном отношении после врожденных заболеваний нервной системы. Врожденный вывих бедра относится к наиболее распространенной и тяжелой патологии опорно-двигательного аппарата у детей и подростков. Данная патология составляет от 12 до 22 % всех дисплазий скелетно-мышечной системы. Среди врожденных патологий опорно-двигательной системы доминируют дисплазия тазобедренных суставов и врожденный вывих бедра (от 70 до 80 % всех патологий опорно-двигательной системы детей).

По данным международных исследований, распространенность дисплазии тазобедренных

суставов в общей популяции составляет от 1 до 3 % [3]. В скрининговом исследовании, проведенном M.S. Talmage et al., она составила 11,1 %, что более чем в 3 раза превышает показатели в общей популяции; левосторонняя и правосторонняя дисплазия тазобедренного сустава встречались в равной степени [4]. Заболевание диагностируется у девочек примерно в 6 раз чаще, чем у мальчиков [5]. Согласно результатам более ранних исследований, левосторонняя дисплазия тазобедренного сустава обнаруживается чаще [6]. В России врожденная дисплазия тазобедренных суставов встречается в 50–200 случаях на 1000 (5–20 %) новорожденных, врожденный вывих бедра – 3–4 случая на 1000 новорожденных. Чаще эта патология диагностируется у девочек (80 % выявленных случаев) [7].

Теории развития и этиологические факторы врожденного вывиха бедра представляют не только исторический интерес, но и создают предпосылки к определению истинной причины этой сложной патологии. Актуальной остается проблема прогнозирования развития дисплазии тазобедренных суставов. Практическое значение заключается в определении этиологического фактора (предрасполагающих факторов, или факторов риска) возникновения или проявлении заболевания. Исследования по его выявлению до сих пор не установили первопричину развития этого патологического процесса. Результаты многочисленных исследований доказали, что ни один из факторов, взятый в отдельности, не дал ответа на вопрос об этиологии дисплазии тазобедренных суставов, поэтому данная патология входит в группу полиэтиологических заболеваний [8]. Предполагаемые этиологические факторы находят свое подтверждение и в результатах исследований настоящего времени.

## **Теории развития и этиологические факторы врожденного вывиха бедра (дисплазии тазобедренных суставов)**

*Теория нарушения первичной закладки* (F.A. Ammon) предполагает, что врожденный вывих бедра развивается в результате нарушения пер-

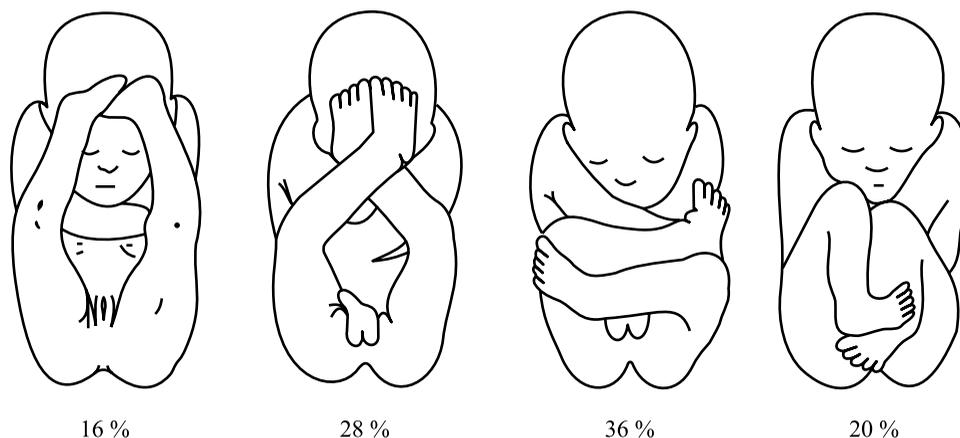
вичных зародышевых закладок (дисэмбриогенез) [9]. В зависимости от того, в какой период антенатальной жизни головка бедра и вертлужная впадина начинают развиваться без тесного соприкосновения друг с другом, и проявляются различные варианты нарушений [10]. Подтверждение этой теории некоторые авторы видят в сочетании врожденного вывиха бедра с прочими врожденными деформациями осевого скелета. M.S. Talmage et al. проведено масштабное ретроспективное исследование распространенности дисплазии тазобедренных суставов в сочетании с врожденными патологиями развития – идиопатический сколиоз, плагиоцефалия, мышечная кривошея, косоплоскость. Проанализированы истории болезни 142 пациентов в период с 2001 по 2016 г. Установлено, что исследуемые патологии представляли собой ассоциированные комбинации – дисплазия тазобедренных суставов, кривошея и плагиоцефалия, которые были наиболее распространенными сопутствующими патологиями при идиопатическом сколиозе. 25 пациентов (30,9 %) имели хотя бы одно из этих состояний, 9 человек соответствовали рентгенологическим критериям дисплазии тазобедренных суставов (11,1 %), у 10 больных (12,3 %) диагностирована кривошея, у 13 (16,0 %) – плагиоцефалия [4].

По **теории предвывиха бедра** (прелюксация) патология развивается в результате растяжения капсулы и «выскальзывания» головки бедра из вертлужной впадины. Из-за анатомических особенностей тазобедренного сустава и тесного положения плода на последних месяцах беременности имеет место тесное прижатие ног ребенка к туловищу, часто наблюдаемое при тазовом предлежании (рис. 1). Предвывих бедра является первичным, а выраженная дисплазия элементов тазобедренных суставов – вторичным явлением [11].

Тазовое предлежание плода, преждевременное излитие околоплодных вод, слабое шевеление плода во время беременности и были определены этиологическими факторами, включенными в акушерский анамнез, по результатам исследования, проведенного М.С. Каменских и др. [12]. Максимальный риск развития врожденного вывиха бедра оказывает тазовое предлежание во время родов (41,77 %). По мнению авторов, нижние конечности ребенка при тазовом предлежании находятся в положении избыточной флексии и приведения, в результате чего головка бедренной кости оказывает большее давление на задненижнюю часть суставной сумки, что может привести к растяжению капсулы сустава, а также сдавливает задненижний край вертлужной впадины, уплощая его. Длительно существующая позиция плода в положении тазового предлежания, вплоть до самых родов, приводит к замедленному развитию вертлужной впадины, недостаточному взаимному моделирующему влиянию компонентов сустава и, как следствие, способствует развитию дисплазии тазобедренных суставов [12].

Согласно **теории дисплазии тазобедренных суставов** [13, 14], она развивается в результате неправильного или замедленного развития тазобедренных суставов, наследственного нарушения его формирования (доминантный тип наследования). Наследственный фактор как этиологический также анализировался в крупной когортной выборке в Китае, и доказано, что в азиатской популяции существует высокий риск развития дисплазии тазобедренных суставов у братьев и сестер первого поколения [15].

По данным разных авторов, семейный анамнез наследования встречается в 2–14 % случаев. Согласно генетическим исследованиям, возможность появления потомков с врожденным вывихом



**Рис. 1.** Частота развития врожденного вывиха бедра при различных вариантах тазового предлежания плода, [https://www.det-orto.ru/media/vvb/Page\\_two.htm](https://www.det-orto.ru/media/vvb/Page_two.htm)

**Fig. 1.** The incidence of hip congenital dislocation in different variants of breech presentation of the fetus, [https://www.det-orto.ru/media/vvb/Page\\_two.htm](https://www.det-orto.ru/media/vvb/Page_two.htm)

хом бедра у родителей, не имевших этого порока, составляет пропорцию 1:40, если же у одного из родителей был врожденный вывих бедра, соотношение будет уже 1:10 [16]. При этом наблюдается стойкое изменение генотипа, приводящее к наследственному заболеванию и проявляющееся врожденным вывихом бедра (самым тяжелым вариантом дисплазии тазобедренных суставов).

**Теория сумочно-связочной релаксии.** Основной структурой, обеспечивающей стабильность тазобедренных суставов у плода и ребенка в возрасте до одного года, является сумочно-связочный аппарат. При его слабости, в том числе обусловленной конституционально, предрасположенность к развитию вывиха бедра становится более выраженной. Этиологическим фактором, способствующим развитию дисплазии тазобедренных суставов, еще в начале XV в. многие ученые определяли тугое пеленание младенцев (рис. 2).

Описание традиционного метода пеленания приведено врачом Паоло Багеллярдом в XV в.: «Акушерка укладывала новорожденного лицом к себе, вытягивала ноги ребенка, а затем туго обвивала его тело от стоп до подмышек. Затем руки ребенка она укладывала вдоль тела и уже вторым куском ткани плотно обматывала его от пальцев до плеч. Третьим куском ткани оборачивался лоб и плечи с использованием завязок».

Ж.-Ж. Руссо в книге «Эмиль, или о воспитании» критикует не только нежелание матерей заботиться о своих детях и лень нанятых нянек, но и способ пеленания. «Новорожденный ребенок, – пишет он, – имеет потребность протягивать и двигать свои члены, чтобы вывести их из

онемения, в котором они так долго оставались, будучи собранными в клубок... Импульс внутренних частей тела, стремящихся к росту, встречает непреодолимое препятствие для потребных ему движений. Дитя непрерывно делает бесполезные усилия, которые истощают его силы или замедляют их развитие... Принужденное состояние, в котором держат члены ребенка, только стесняет обращение крови и соков, мешает ребенку крепнуть и расти и уродует его телосложение. В местностях, где не принимают этих сумасбродных предосторожностей, люди все рослые, сильные, хорошо сложены. Страны, где закутывают детей в пеленки, кишат горбатыми, хромыми, косолапыми, кривоногими, рахитиками, людьми, изуродованными на все лады...» [17] (рис. 3).

Традиции ухода за младенцами во Франции, Германии, а также в Скандинавских странах оказывали пагубное влияние на формирование развивающихся младенцев и их опорно-двигательного аппарата. Швейцарский хирург Ф. Вюртц (1500–1598) был одним из первых, кто критиковал подобную практику пеленания детей. Только через 100 лет английские врачи и философы начали открыто требовать изменения подхода к пеленанию новорожденных. Основанием для критики были искривление позвоночника, отсутствие тренировки конечностей ребенка, перегрев и другие пагубные последствия тугого пеленания.

В отличие от Европейских стран, в Корее, во Вьетнаме, на территории всего Индокитайского полуострова, в Африке, а также в Японии, на Чукотке, Аляске не было принято тугое пеленание новорожденных и детей младенческого возраста. Способ ухода за младенцем, исключаяю-



**Рис. 2.** Сестры Чолмондели и их запеленатые дети. Британская школа, 1599–1603.

*Сестры-близнецы одновременно вышли замуж и родили детей, дети завернуты в красные крестильные пеленки*

**Fig. 2.** The Cholmondeley sisters and their swaddled children, 1599–1603 British School.

*Twin sisters married and had children at the same time, children wrapped in red baptismal swaddling clothes*



*Рис. 3. Козимо III в детстве. Юстус Сустерманс, 1642*

*Fig. 3. Cosimo III as a child. Justus Sustermans, 1642*

щий тугое пеленание в данных регионах, и, как следствие, низкий уровень развития дисплазии тазобедренных суставов дают возможность считать этот фактор как этиологически возможным. В тропическом климате детей с рождения никак не пеленали, носили на руках голышом. Высаживание для отправления естественных потребностей осуществлялось по первому требованию. Для освобождения рук матери располагали ребенка в основном на бедре. В странах с суровым климатом на первое место выступала невозможность постоянной смены одежды младенца. В суровом климате и речи не было о высаживании (для отправления естественных потребностей):

малышам делали прототипы современных комбинезонов из кожи животных (рис. 4), в качестве подгузника использовали вкладыш из мха, который помещали под одеяние. Несмотря на столь полярные по месту нахождения страны, их объединяет свободный способ пеленания нижних конечностей ребенка, который опосредованно способствовал снижению частоты развития дисплазии тазобедренных суставов.

Согласно *гормональной теории* [18, 19], причиной развития врожденного вывиха бедра является слабость капсулы тазобедренных суставов, возникающая после проникновения в плод релаксина (гормон, производимый желтым телом матери, вызывает расслабление мышц лонного сочленения тазовых костей и связок крестцово-подвздошного сустава, а также расширение канала шейки матки, что способствует нормальному протеканию родов). Также при гипофункции щитовидной железы (синтетическая функция) новорожденного нарушается развитие соединительной ткани. Этиологическими факторами в данной теории становятся дисфункциональные нарушения эндокринной системы матери и младенца.

**Травматическая и механическая теории** (Гиппократ): развитие врожденного вывиха бедра обусловлено, соответственно, травмой плода в утробе матери или во время прохождения через родовые пути. По данным исследования, проведенного Всесоюзным институтом акушерства и гинекологии, механизм родового акта и характер акушерского пособия (классическое ручное пособие и способ Цовьянова) не оказывают влияния на возникновение врожденной патологии тазо-



*Рис. 4. Одежда младенца. Музей МакКорда, Монреаль, Канада*

*Fig. 4. Clothing of an infant. McCord Museum, Montreal, Canada*

бедренных суставов, так как выявляется и у 25 % детей, рожденных путем кесарева сечения при соблюдении всех правил извлечения плода. Кроме того, вывих наблюдается и при головном предлежании плода.

Из всех недоношенных родов 25–38 % провоцируются преждевременным разрывом плодных оболочек [20]. Это приводит к рождению детей с физиологической незрелостью органов и систем организма, в том числе и опорно-двигательного аппарата, в результате чего может происходить замедленное развитие элементов тазобедренных суставов, сопровождающееся дисплазией. В литературных источниках описывается, что чаще всего встречается вывих бедра слева. Это объясняется левосторонней позицией плода в утробе матери, при этом состояние приведения левой нижней конечности развивается больше (рис. 5).

**Теория приобретенной статической деформации** [21]. Дисплазия тазобедренных суставов развивается постепенно в первые 2–3 года жизни ребенка вследствие выкальзывания кверху головки бедра из впадины сначала под влиянием мышечной тяги, а потом и тяжести тела, поэтому и является статической деформацией, развивающейся на фоне врожденной предрасположенности. Последнее обусловлено замедленным ростом костей во всех центрах окостенения составных частей сустава. Первопричиной уплощения впадины и нарушения соотношений ее величины с головкой является излишнее скопление хрящевой ткани в связи с замедленным процессом ее ossификации [11]. Недостаточное покрытие головки бедренной кости вертлужной впадиной, а также несоответствие суставных поверхностей являются одним из этиологических факторов, способствующих развитию подвывиха тазобедренного сустава, особенно при неблагоприятных условиях.

У младенца врожденная дисплазия представляет собой предвывих бедра – термин, обозначающий ранний вариант этой патологии, т.е. такое состояние сустава, при котором капсула растянута и головка бедра может свободно смещаться из вертлужной впадины. Судьба предвывиха во многом зависит от условий содержания ребенка в первые дни жизни. У некоторых детей происходит самопроизвольное «вправление» – головка бедренной кости центрируется в вертлужной впадине, что обеспечивает дальнейшее правильное формирование сустава. В других же случаях может сформироваться подвывих бедра, при этом головка остается во впадине, но она децентрирована, смещена, однако еще не выходит за пределы лимбуса. Если же головка бедра теряет контакт с вертлужной впадиной и имеет место интерпозиция лимбуса, формируется вывих бедра. До того как ребенок начнет ходить, под действием тяги мышц головка бедра смещается кверху и в возрасте до одного года стоит у верхненаружного края вертлужной впадины. С момента начала ходьбы смещение головки бедра постепенно прогрессирует, и головка бедра смещается под переднюю нижнюю ость, где образуется новая опора. При физиологическом развитии пределом смещения головки бедренной кости служит задняя поверхность крыла подвздошной кости.

**Нейромышечная теория** [22, 23]. Некоторые авторы рассматривают нервно-мышечную недостаточность, нарушения координационной функции (сокращение–расслабление) и тонуса мышц, окружающих тазобедренный сустав как этиологические факторы врожденного вывиха бедра. Свое отражение эта теория нашла в исследованиях Е.Ю. Жаровой, сопоставляющей клиническую симптоматику дисплазии тазобедренных суставов и перинатальные нарушения нервной

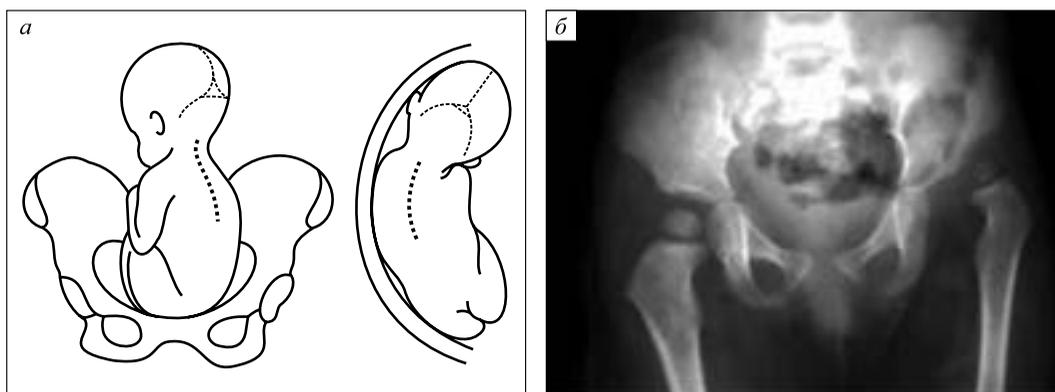


Рис. 5. Левостороннее положение плода в утробе матери (а) и врожденный вывих бедра слева (б), [https://www.det-orto.ru/media/vvb/Page\\_two.htm](https://www.det-orto.ru/media/vvb/Page_two.htm)

Fig. 5. Left-sided position of the fetus in the womb (a) and congenital dislocation of the hip on the left (b), [https://www.det-orto.ru/media/vvb/Page\\_two.htm](https://www.det-orto.ru/media/vvb/Page_two.htm)

системы у новорожденных и детей раннего возраста, которые могут свидетельствовать об общности патогенеза этих заболеваний. По данным исследования, у всех детей с дисплазией тазобедренных суставов присутствуют клинические признаки поражения нервной системы. При центральном поражении двигательного анализатора формируется пирамидный симптомокомплекс с гипертонусом мышц, приводящих бедро, что ортопеды трактуют как симптом «ограничения отведения бедра младенца». При сегментарном уровне поражения развивается вялый парез с гипермобильностью тазобедренного сустава, что приводит к избыточной наружной ротации бедра. Подобную клиническую картину отмечают и при диффузной мышечной гипотонии, обусловленной нарушением кровообращения в вертебробазилярном бассейне. И в том, и в другом случае присутствуют нарушения трофики мягких тканей и костей тазового пояса [24].

#### **Предрасполагающие факторы, или факторы риска развития дисплазии тазобедренных суставов**

Е.Ю. Шлякова и др. [25] анализируют факторы риска (причины), которые способствуют развитию дисплазии тазобедренных суставов. Результаты исследования получены на основании ретроспективного анализа историй болезней и амбулаторных карт пациентов с врожденным вывихом бедра. К факторам риска со стороны матери были отнесены врожденный вывих бедра у родственников (4,6 %), ожирение (8,2 %), хронические воспалительные процессы мочевыводящих путей (33,8 %), возраст старше тридцати лет на период беременности (34,6 %), анемия (35,6 %), патологическое течение беременности (87,5 %). Врожденный вывих бедра чаще наблюдался у детей, рожденных от первой беременности – 55,8 %, от второй беременности – 28,3 %, от третьей и четвертой беременности – 25,9 % [25]. К факторам риска, способствующим развитию дисплазии тазобедренных суставов, со стороны ребенка были отнесены задержка внутриутробного развития (14,2 %), недоношенность (18,1 %), ягодичное предлежание (20,4 %), кесарево сечение (31,2 %), женский пол плода (71,6 %).

По результатам многоцентрового ретроспективного исследования (анализ анкет 309 детей с диагностированным врожденным вывихом бедра), проведенного М.С. Каменских и соавторами, установлено, что среди предрасполагающих социально-гигиенических факторов самый высокий риск связан с курением матери до и во время беременности. Воздействие курения на организм ребенка является опосредованным. Табачный

дым оказывает токсическое влияние на организм матери, что способствует развитию фетоплацентарной недостаточности. Развивающаяся вследствие этого хроническая гипоксия плода может отразиться на качественном составе структурных белков в процессе синтеза коллагена и, как следствие, способствовать развитию дисплазии тазобедренных суставов.

Следующим по значимости фактором, предрасполагающим в развитии врожденного вывиха бедра, автор определяет инфекции, передающиеся половым путем [12]. Особое внимание было уделено гарднереллезу. Данный возбудитель является основной причиной развития бактериального вагиноза [26], что опосредованно влияет на формирование фетоплацентарной недостаточности, способствует задержке развития плода, невынашиванию и развитию преждевременных и патологических родов (величина относительного риска 10,65). По литературным данным, токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*) непосредственно не являются причиной развития дисплазии тазобедренных суставов, но, воздействуя на плод (величина относительного риска 16,04), способны вызывать преждевременные роды, а также поражение центральной нервной системы, которая регулирует процессы физического (моторного) развития ребенка и мышечный тонус [12].

Дисплазия тазобедренных суставов как самостоятельное заболевание известно с древних времен и более двух тысяч лет считается неизлечимым. Представленные теории, возможные этиологические и предрасполагающие факторы (факторы риска) позволяют оценить глубину и масштаб проведенной научно-исследовательской работы. Результаты научного поиска ученых-исследователей и клинических ортопедов создают аналитический субстрат для понимания патогенетических механизмов и определения возможного этиологического фактора.

В последние десятилетия в литературных источниках представлены результаты исследований генов-кандидатов развития врожденного вывиха бедра [27–32]. Полученные данные определяют новый взгляд на теорию дисплазии тазобедренных суставов. По данным литературы, гены *WISP3*, *CX3CR1*, *UQC*, *TGFB1*, *GDF5*, *PAPPA2*, *HOX*, *COL1A1*, *ASPN*, гены семейства T-box идентифицированы как связанные с развитием дисплазии тазобедренных суставов (таблица).

Установлена связь между ассоциативными комбинациями перечисленных в таблице генов и развитием комбинированных патологий с дисплазией тазобедренных суставов [42]. Доказано, что полиморфизмы в D-повторе *ASPN* (аллель D14) и мутации в гене *GDF5* (rs143383) ответственны

Гены, связанные с развитием дисплазии тазобедренных суставов

*Genes associated with the development of hip dysplasia*

Ген	Результат экспрессии
<i>WISP3</i>	<i>WISP3</i> является геном, ответственным за аутосомно-рецессивное заболевание скелета, прогрессирующую псевдоревматоидную дисплазию, приводящую к повреждению тазобедренного сустава, характеризующуюся непрерывной дегенерацией и потерей суставного хряща. Белок 3 WNT1-индуцибельного сигнального пути ( <i>WISP3</i> ), как член семейства <i>CCN</i> , регулирует рост и дифференцировку клеток. <i>WISP3</i> также играет важную роль в формировании хряща и развитии хондроцитов, регулирует образование коллагена II типа через сигнальный путь инсулиноподобного фактора роста ( <i>IGF</i> ) и ограничивает <i>IGF1</i> -опосредованные гипертрофические изменения в хондроцитах [27]
<i>CX3CR1</i>	Ген <i>CX3CR1</i> играет двойную роль, поскольку он кодирует рецептор <i>CX3CL1</i> , который экспрессируется в клетках врожденного иммунитета и, таким образом, вовлекается в процесс воспаления, а также участвует в дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток в сторону хондроцитов. Таким образом, неправильная экспрессия <i>CX3CR1</i> может привести к аномальному образованию вертлужного хряща [33]
<i>UQCC</i>	<i>UQCC</i> идентифицирован как целевой ген <i>FGF2</i> , который играет жизненно важную роль в хондрогенезе. Таким образом, <i>UQCC</i> , подавляемый <i>FGF2</i> , участвует в регуляции развития скелета, морфогенезе и хондрогенезе с помощью <i>FGF2</i> [34]
<i>TGFB1</i>	Суперсемейство бета-белков TGF, особенно факторы дифференцировки роста 5 ( <i>GDF5</i> ) и аспорин ( <i>ASPN</i> ), сопряжено с возникновением дисплазии тазобедренных суставов, что доказано многочисленными исследованиями [29]. Повышение уровня ИЛ-6 (цитокина, имеющего первостепенное значение в регуляции воспалительных процессов) приводит к увеличению содержания TGFβ1. TGFβ1 и ИЛ-6 являются провоспалительными цитокинами, которые участвуют в развитии костно-мышечной системы – фиброзной, костной и хрящевой ткани, а также в процессе костного ремоделирования [35]. <i>GDF5</i> , известный также как морфогенный белок 1, полученный из хряща ( <i>CDMP1</i> ), является важным регулятором хряща, стимулирующим его развитие, рост и созревание
<i>PAPPA2</i>	Связанный с беременностью ген белка плазмы A2 ( <i>PAPPA2</i> ) кодирует металлопротеиназный белок плазмы A2, который играет важную роль в развитии плода. Однонуклеотидный полиморфизм rs726252, расположенный в области 5-го интрона <i>PAPPA2</i> на хромосоме 1q25.2a, участвует в патогенезе дисплазии тазобедренных суставов [36]. <i>PAPPA2</i> известен своей ролью в развитии плода и нормальном постнатальном периоде развития. Во время эмбрионального, фетального и младенческого периодов роста инсулиноподобные факторы роста ( <i>IGF</i> ), как правило, вносят жизненно важный вклад в нормальное развитие костей, хрящей, фибробластов и скелетных мышц [37]
<i>HOX</i>	Ген <i>HOXD9</i> , в частности, регулирует не только рост и дифференцировку мышечных клеток, но и дифференцировку мезенхимальных клеток в новые кости и хрящи, которые могут повлиять на форму вертлужной впадины, развитие окостенения и положение головки бедренной кости. Гены <i>homeobox (HOX)</i> представляют собой группу из 39 родственных генов, которые кодируют факторы транскрипции, участвующие в развитии скелета позвоночных. Гены <i>HOX</i> разделены на четыре кластера: <i>HOXA–D</i> . Гены <i>HOXD</i> образуют кластер из девяти генов ( <i>HOXD1,3,4,8–13</i> ) в локусах 2q24.1-q33.1. Этот кластер генов играет определяющую роль, особенно ген 5' <i>HOXD</i> (паралогические группы 9–13), в морфогенезе скелета и конечностей. Таким образом, ген <i>HOXD9</i> может участвовать в развитии дисплазии тазобедренных суставов [38]
<i>COL1A1</i>	Ген <i>COL1A1</i> кодирует белок коллагена I типа. Дисплазия тазобедренного сустава связана с незавершенным остеогенезом, наследственным нарушением скелета, которое, в частности, обусловлено мутацией в одном из двух генов, <i>COL1A1</i> и <i>COL1A2</i> , кодирующих I тип коллагена [39]
Семейство T-box	Гены семейства T-box, которые были впервые идентифицированы у мышей, а затем в геноме человека, участвуют в осевом развитии. В частности, ген <i>TBX4</i> , расположенный на хромосоме 17q21-q22, является важнейшим регулятором роста задней конечности и ее идентификации во время эмбрионального развития. Изменение нуклеотидной последовательности этого гена может привести к аномальному формированию осевого скелета [36, 40]
<i>ASPN</i>	Аспорин ( <i>ASPN</i> ) – ген, который кодирует белок хряща внеклеточного матрикса (ECM) семейства малых повторяющихся белков, богатых лейцином (SLRPs), участвует в формировании костей, тем самым представляя интерес для исследователей развития дисплазии тазобедренных суставов [35]. Обнаружена зависимость между полиморфизмом D-повтора <i>ASPN</i> и дисплазией тазобедренных суставов [41]

не только за развитие дисплазии тазобедренных суставов, но и за дегенерацию поясничного диска, а также остеоартрит коленного сустава [41]. Мутации в гене *GDF5* у людей приводят к широкому спектру аномалий скелета, таких как акромегалическая дисплазия Хантера–Томпсона, хондродисплазия гребешкового типа [43], брахидактилия типа С и остеохондродисплазия. *TGFβ1* является регулятором для клеток перихондрий и фибробластов в сухожилиях. *ASPN* может связываться с *TGFβ1* и предотвращать его взаимодействие с рецептором *TGFβ II* типа после ингибирования передачи сигналов по пути *TGFβ/Smad* и индуцированного хондрогенеза. Таким образом, тормозится развитие скелета, зависящее от перихондральных клеток, например развитие сухожилий и связок. *BMP2* (костный морфогенетический белок 2) является членом семейства *TGFβ*, который участвует в дифференцировке и пролиферации перихондральных клеток и остеобластов.

*ASPN* также может связываться с *BMP2* и ингибировать передачу сигналов по пути *BMP2/Smad*. Полиморфизм в повторе аспарагиновой кислоты (D) *ASPN*, который первоначально был связан с остеоартритом (аллель D14), указывал на более сильное ингибирование активности *TGFβ1*, чем другие аллели. Таким образом, ингибирование передачи сигналов по путям *TGFβ/Smad* и *BMP2/Smad* может привести к задержке развития компонентов скелета и уменьшению количества клеток фибробластов в сухожилиях и фасциях, которые ослабляются вокруг тазобедренного сустава и делают его более вероятным для вывиха [36, 41]. В исследовании, проведенном W. Kishta et al., установлено, что наличие мутации С-пропептида коллагена I типа, по-видимому, является фактором риска дисплазии тазобедренных суставов (80 %). Также сообщалось о связи между дисплазией тазобедренных суставов и расстройствами, связанными с ослаблением связок, такими как синдром Дауна, синдром Элерса–Данлоса, синдром Ларсена, синдром Марфана [44].

Генетические компоненты играют решающую роль в этиологии дисплазии тазобедренных суставов. Специфический патофизиологический путь ее развития еще не описан. Результаты исследований позволили определить предполагаемые гены-кандидаты, однако генетическая основа врожденного вывиха в значительной степени остается неизвестной. Поиск генетической обусловленности патогенетических механизмов дисплазии тазобедренных суставов в настоящее время продолжается.

## Заключение

Анализ литературных данных позволяет предположить, что дисплазия тазобедренного сустава в этиологическом факторе основывается на генетическом субстрате. Предрасполагающие факторы лишь повышают риск манифестации патологии. Дальнейшие исследования по определению этиологического фактора позволят сформулировать более конкретные рекомендации по ведению пациентов с дисплазией тазобедренного сустава и расширят методы профилактики и консервативного лечения.

## Список литературы / References

1. Басков В.Е. Ортопедо-хирургическое лечение детей с диспластическим маргинальным вывихом бедра: автореф. дис... канд. мед. наук. СПб., 2009.
2. Baskov V.E. Orthopedic-surgical treatment of children with dysplastic marginal dislocation of the hip: abstract of the thesis... cand. med. sci. Saint-Petersburg, 2009. [In Russian].
3. Agarwal A., Gupta N. Risk factors and diagnosis of developmental dysplasia of hip in children. *J. Clin. Orthop. Trauma.* 2012;3(1):10–14. doi: 10.1016/j.jcot.2011.11.001
4. Leck I., Wald N. Congenital dislocation of the hip. *Antenatal and Neonatal Screening, Oxford.* 2000;398–424. doi: 10.1093/acprof:oso/9780192628268.003.0016
5. Talmage M.S., Nielson A.N., Heffin J.A., D’Astous J.L., Fedorak G.T. Prevalence of hip dysplasia and associated conditions in children treated for idiopathic early-onset scoliosis – don’t just look at the spine. *J. Pediatr. Orthop.* 2020;40(1):49–52. doi: 10.1097/BPO.0000000000001390
6. Лозовая Ю.И. Оценка динамики развития тазобедренного сустава у детей в условиях сохраняющегося патологического процесса (врожденный вывих бедра: диагностика и лечение): автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2011.
7. Lozovaya Yu.I. Evaluation of the dynamics of the development of the hip joint in children under conditions of a continuing pathological process (congenital dislocation of the hip: diagnosis and treatment): abstract of the thesis... cand. med. sci. Moscow, 2011. [In Russian].
8. Wynne-Davies R., Littlejohn A., Gormley J. Aetiology and interrelationship of some common skeletal deformities. (Talipes equinovarus and calcaneovalgus, metatarsus varus, congenital dislocation of the hip, and infantile idiopathic scoliosis). *J. Med. Genet.* 1982;19(5):321–328. doi: 10.1136/jmg.19.5.321
9. Баиндурашвили А.Г., Волошин С.Ю., Краснов А.И. Врожденный вывих бедра у детей грудного возраста. Клиника, диагностика, консервативное лечение и реабилитация. СПб.: СпецЛит, 2016. 103 с.

- Baindurashvili A.G., Voloshin S.Yu., Krasnov A.I. Congenital dislocation of the hip in infants. The clinic, diagnostics, conservative treatment, and rehabilitation. Saint-Petersburg: SpetsLit, 2016. 103 p. [In Russian].
8. Малахов О.А., Кралина С.Э. Врожденный вывих бедра (клиническая картина, диагностика, консервативное лечение). М.: Медицина, 2006. 128 с.
- Malakhov O.A., Kralina S.E. Congenital dislocation of the hip (clinical picture, diagnosis, conservative treatment). Moscow: Medicine, 2006. 128 p. [In Russian].
9. Tröbs R.B. Friedrich August von Ammon. *Clinical Anatomy*. 2015;28(7):826–827. doi: 10.1002/ca.22595
10. Kitoh H., Kawasumi M., Ishiguro N. Predictive factors for unsuccessful treatment of developmental dysplasia of the hip by the Pavlik harness. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2009;29(6):552–557. doi: 10.1097/BPO.0b013e3181b2f200
11. Волков М.В., Тер-Егiazаров Г.М., Юкина Г.П. Врожденный вывих бедра. М.: Медицина, 1972. 157 с.
- Volkov M.V., Ter-Egiazarov G.M., Yukina G.P. Congenital dislocation of the hip. Moscow: Medicine, 1972. 157 p. [In Russian].
12. Каменских М.С., Шарпарь В.Д., Стрелков Н.С., Ислентьев А.В. Комплексная оценка факторов риска, способствующих развитию дисплазии тазобедренных суставов. *Гений ортопедии*. 2012;4:58.
- Kamenskikh M.S., Sharpar V.D., Strelkov N.S., Islientiev A.V. Comprehensive assessment of risk factors contributing to the development of hip dysplasia. *Geniy ortopedii = Genius of Orthopaedics*. 2012;4:58. [In Russian].
13. No authors listed. Classic. Translation: Hilgenreiner on congenital hip dislocation. *J. Pediatr Orthop*. 1986;6(2):202–214.
14. Меженина Е.П., Куценко Я.Б., Печерский А.Г., Крук З.В. Словарь эпонимических названий болезней и синдромов: ортопедия и травматология. Киев: Вища школа, 1982. 161 с.
- Mezhenina E.P., Kutsenok Ya.B., Pechersky A.G., Kruk Z.V. Dictionary of eponymous names of diseases and syndromes orthopedics and traumatology. Kyiv: Vishcha Shkola, 1982. 161 p. [In Russian].
15. Li L., Sun K., Zhang L., Zhao Q., Cheng X., Dang Y. Heritability and sibling recurrent risk of developmental dysplasia of the hip in Chinese population. *Eur. J. Clin. Invest*. 2013;43(6):589–594. doi: 10.1111/eci.12084
16. Барта О. Врожденный вывих бедра и его раннее консервативное лечение. Будапешт: Издательство Академии наук Венгрии, 1972. 216 с.
- Bartha O. Congenital hip dislocation and its early conservative treatment. Budapest: Academy of Sciences of Hungary Publishing House, 1972. 216 p. [In Russian].
17. Руссо Ж.-Ж. Эмиль, или о воспитании. М.: Педагогика, 1981. 656 с.
- Rousseau J.-J. Emile. Trans. Moscow: Pedagogika, 1981. 656 p. [In Russian].
18. Andren L., Lundberg B.J. Treatment of rigid shoulders by joint distension during arthrography. *Acta Orthop. Scand*. 1965;36:45–53. doi: 10.3109/17453676508989370
19. Somerville W. Constrictive pericarditis: with special reference to the change in natural history brought about by surgical intervention. *Circulation*. 1968;38(1):102–110. doi:10.1161/01.CIR.38.1S5.V-102
20. Акушерство: национальное руководство. Ред. Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1200 с.
- Obstetrics: a national guide. Eds. E.K. Ailamazyan, V.I. Kulakov, V.E. Radzinsky, G.M. Savelyeva. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 1200 p. [In Russian].
21. Lorenz A. Die sogenannte angeborene Hüftverrenkung: ihre Pathologie und Therapie. Stuttgart: Medicine, 1920. 318 p.
- Lorenz A. The so-called congenital dislocation of the hip: its pathology and therapy. Stuttgart: Medicine, 1920. 318 p. [In German].
22. Strayer L.M. The embryology of the human hip joint. *Clin. Orthop. Relat. Res*. 1971;74:221–240.
23. Новожилов Д.А. Основы травматологии опорно-двигательного аппарата. Л.: Медицина, 1967. 320 с.
- Novozhilov D.A. Basics of traumatology of the musculoskeletal system. Leningrad: Medicine, 1967. 320 p. [In Russian].
24. Жарова Е.Ю. Нарушения рефлекторно-двигательной сферы и проблема дисплазии тазобедренных суставов у новорожденных детей раннего возраста. *Казан. мед. ж.* 2013;94(2):193–198.
- Zharova E.Yu. Motor disorders and hip joint dysplasia in newborns and infants. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2013;94(2):193–198. [In Russian].
25. Шлякова Е.Ю., Мусихина И.В., Балмусова Е.А. Факторы риска формирования врожденного вывиха бедра и состояние здоровья детей раннего возраста с данной патологией. *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН*. 2011;80(4-1):210–216.
- Shlyakova E.Yu., Musikhina I.V., Balmusova E.A. Risk factors of congenital hip dislocation formation and status the health of children early age with this pathology. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of East Siberian scientific center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2011; 80(4-1):210–216. [In Russian].
26. Савичева А.М., Соколовский Е.В., Домейка М. Краткое руководство по микроскопической диагностике инфекций, передаваемых половым путем. СПб: Фолиант, 2004. 128 с.

- Savicheva A.M., Sokolovsky E.V., Domeika M. Brief guide to microscopic diagnosis of sexually transmitted infections. Saint Petersburg: Foliant, 2004. 128 p. [In Russian].
27. Zhang J., Yan M., Zhang Y., Yang H., Sun Y. Association analysis on polymorphisms in *WISP3* gene and developmental dysplasia of the hip in Han Chinese population: A case-control study. *Gene*. 2018;20:664:192–195. doi: 10.1016/j.gene.2018.04.020
28. Basit S., Alharby E., Albalawi A.M., Khoshhal K.I. Whole genome SNP genotyping in a family segregating developmental dysplasia of the hip detected runs of homozygosity on chromosomes 15q13.3 and 19p13.2. *Congenit. Anom. (Kyoto)*. 2018;58(2):56–61. doi: 10.1111/cga.12235
29. Harsanyi S., Zamborsky R., Krajciova L., Kockavec M., Danisovic L. Genetic study of IL6, GDF5 and PAPP2 in association with developmental dysplasia of the hip. *Genes*. 2021;12(7):986. doi: 10.3390/genes12070986
30. Feldman G.J., Parvizi J., Sawan H., Erickson J.A., Peters C.L. Linkage mapping and whole exome sequencing identify a shared variant in *CX3CR1* in a large multi-generation family. *J. Arthroplasty*. 2014;29(9):238–241. doi: 10.1016/j.arth.2014.05.014
31. Basit S., Hannan M.A., Khoshhal K.I. Developmental dysplasia of the hip: usefulness of next generation genomic tools for characterizing the underlying genes – a mini review. *Clin. Genet*. 2016;90(1):16–20. doi: 10.1111/cge.12755
32. Li L., Sun K., Zhang L., Zhao Q., Cheng X., Dang Y. Heritability and sibling recurrent risk of developmental dysplasia of the hip in Chinese population. *Eur. J. Clin. Invest*. 2013;43(6):589–594. doi: 10.1111/eci.12084
33. Li L., Wang X., Zhao Q., Wang E., Wang L., Cheng J., Zhang L., Wang B. *CX3CR1* polymorphisms associated with an increased risk of developmental dysplasia of the hip in human. *J. Orthop. Res*. 2017;35(2):377–380. doi: 10.1002/jor.23294
34. Sun Y., Wang C., Hao Z., Dai J., Chen D., Xu Z., Shi D., Mao P., Teng H., Gao X., Hu Z., Shen H., Jiang Q. A common variant of ubiquinol-cytochrome c reductase complex is associated with DDH. *PLoS One*. 2015;7;10(4):e0120212. doi:10.1371/journal.pone.0120212
35. Zhang X.L., Topley N., Ito T., Phillips A. Interleukin-6 regulation of transforming growth factor (TGF)-beta receptor compartmentalization and turnover enhances TGF-beta1 signaling. *J. Biol. Chem*. 2005;280(13):12239–12245. doi: 10.1074/jbc.M413284200
36. Shi D., Dai J., Ikegawa S., Jiang Q. Genetic study on developmental dysplasia of the hip. *European Journal of Clinical Investigation*. 2012;42(10):1121–1125. doi: 10.1111/j.1365-2362.2012.02682.x
37. Kolundžić R., Trkulja V., Mikolaučić M., Kolundžić M.J., Pavelić S.K., Pavelić K. Association of interleukin-6 and transforming growth factor-β1 gene polymorphisms with developmental hip dysplasia and severe adult hip osteoarthritis: a preliminary study. *Cytokine*. 2011;54 (2):125–128. doi: 10.1016/j.cyto.2011.02.004
38. Tian W., Zhao L., Wang J., Suo P., Wang J., Cheng L., Cheng Z., Jia J., Kan S., Wang B., Ma X. Association analysis between *HOXD9* genes and the development of developmental dysplasia of the hip in Chinese female Han population. *BMC Musculoskelet. Disord*. 2012;13:59. doi: 10.1186/1471-2474-13-59
39. Zhao L., Tian W., Pan H., Zhu X., Wang J., Cheng Z., Cheng L., Ma X., Wang B. Variations of the *COL1A1* gene promoter and the relation to developmental dysplasia of the hip. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2013;17(11):840–843. doi: 10.1089/gtmb.2013.0179
40. Wang K., Shi D., Zhu P., Dai J., Zhu L., Zhu H., Lv Y., Zhao B., Jiang Q. Association of a single nucleotide polymorphism in *Tbx4* with developmental dysplasia of the hip: a case-control study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(12):1592–1595. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.008
41. Shi D., Dai J., Zhu P., Qin J., Zhu L., Zhu H., Zhao B., Qiu X., Xu Z., Chen D., ... Jiang Q. Association of the D repeat polymorphism in the *ASPN* gene with developmental dysplasia of the hip: a case-control study in Han Chinese. *Arthritis Res. Ther*. 2011;13(1):R27. doi: 10.1186/ar3252
42. Loughlin J. Knee osteoarthritis, lumbar-disc degeneration and developmental dysplasia of the hip – an emerging genetic overlap. *Arthritis Res. Ther*. 2011;13:108. doi: 10.1186/ar3291
43. Basit S., Naqvi S.K., Wasif N., Ali G., Ansar M., Ahmad W. A novel insertion mutation in the cartilage-derived morphogenetic protein-1 (CDMP1) gene underlies Grebe-type chondrodysplasia in a consanguineous Pakistani family. *BMC Med. Genet*. 2008;9:102. doi: 10.1186/1471-2350-9-102
44. Kishta W., Abduljabbar F.H., Gdalevitch M., Rauch F., Hamdy R., Fassier F. Hip dysplasia in children with osteogenesis imperfecta: association with collagen type I C-propeptide mutations. *J. Pediatr. Orthop*. 2017;37(7):479–483. doi: 10.1097/BPO.0000000000000644

**Информация об авторах:**

**Наталья Юрьевна Пахомова**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9575-4096, e-mail: NPahomova@niito.ru

**Елена Леонидовна Строкова**, к.б.н., ORCID: 0000-0002-5789-6982, e-mail: EZavyalova@niito.ru

**Вадим Витальевич Кожевников**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2556-3347, e-mail: vadim-barnaul@bk.ru

**Аркадий Федорович Гусев**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1572-0089, e-mail: agusev@niito.ru

**Алла Михайловна Зайдман**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-6613-1615, e-mail: zaydmanam@gmail.com

**Information about the authors:**

**Natalya Yu. Pakhomova**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9575-4096, e-mail: NPahomova@niito.ru

**Elena L. Strokovna**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-5789-6982, e-mail: EZavyalova@niito.ru

**Vadim V. Kozhevnikov**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2556-3347,

e-mail: vadim-barnaul@bk.ru

**Arkady F. Gusev**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1572-0089, e-mail: agusev@niito.ru

**Alla M. Zaydman**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-6613-1615,

e-mail: zaydmanam@gmail.com

*Поступила в редакцию 29.04.2022*

*Принята к публикации 16.06.2022*

*Received 29.04.2022*

*Accepted 16.06.2022*

## Variations in lung fissures and lobes morphology in population of Andhra Pradesh of South India (a cadaveric study)

M.T. Kumari<sup>1</sup>, G. Rajasree<sup>2</sup>, G. Chaganti<sup>3</sup>, S. Nagaraj<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Narayana Medical College & Hospital  
Nellore, Andhra Pradesh, India

<sup>2</sup> Bhaarith Medical College and Hospital  
Agaram, Chennai, Tamil Nadu, India

<sup>3</sup> Kamineni Institute of Medical Sciences  
Sreepuram, Narketpally, Nalgonda District, Telangana State, India

<sup>4</sup> SVS Medical College and Hospital  
Mahabubnagar, Telangana State, India

### Abstract

Knowledge of the position of lung fissures is necessary for the appreciation of lobar anatomy and thus locating the bronchopulmonary segments. The study aimed to investigate the patterns of fissures and lobes of the lungs and their variations in Andhra Pradesh, India and to find their clinical implications and compare them with the previous studies. **Methods:** The patterns of lobes, fissures, and hilar anatomy of lungs and its variations of 47 lungs by dissection method of embalmed cadavers was performed in the Department of Anatomy, Narayana Medical College (Nellore, India). The specimens were macroscopically observed for gross morphology of fissures and lobes. **Results.** The study showed oblique fissure in 33 % (grade 1), 26 % (grade 2), 24 % (grade 3) and 14 % (grade 4) of right lungs and 27 % (grade 1), 31 % (grade 2), 12 % (grade 3) and 12 % (grade 4) of left lungs. The incomplete horizontal fissure was seen in 38 % of right-sided lungs (grade 1). 19 % of right lungs and 10 % of left lungs had accessory lung fissures. **Conclusions.** Awareness of the variations in the lobes and fissures of the lungs is important for radiologists while interpreting magnetic resonance imaging and computed tomography scans. Also, we believe that the data from the present study certainly adds an important reference in the medical literature to thoracic surgeons in performing pneumonectomy and segmental resection.

**Key words:** lung abnormalities, cadaver, dissection, pneumonectomy.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Corresponding author:** Nagaraj S., e-mail: cdrnagraj@gmail.com

**Citation:** Kumari M.T., Rajasree G., Chaganti G., Nagaraj S. Variations in lung fissures and lobes morphology in population of Andhra Pradesh of South India (a cadaveric study). *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(4):74–78. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220406

## Вариации морфологии щелей и долей легких населения штата Андхра-Прадеш Южной Индии (посмертное исследование)

M.T. Кумари<sup>1</sup>, Г. Раджасри<sup>2</sup>, Г. Чаганти<sup>3</sup>, С. Нагарадж<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Медицинский колледж и больница Нараяна  
Неллор, Андхра-Прадеш, Индия

<sup>2</sup> Медицинский колледж и больница Бхаарата  
Агарам, Ченнаи, Тамилнад, Индия

<sup>3</sup> Институт медицинских наук Каминени  
Шрипурам, Наркетпалли, округ Налгонда, штат Телангана, Индия

<sup>4</sup> Медицинский колледж и больница SVS  
Махабубнагар, штат Телангана, Индия

## Резюме

Информация о положении расщелин легких необходима для оценки анатомии долей и, таким образом, определения местоположения бронхолегочных сегментов. Цель исследования – изучить расположение расщелин и долей легких и их вариации у населения штата Андхра-Прадеш, Индия, выявить их клиническое значение и сравнить с предыдущими исследованиями. **Методы.** На кафедре анатомии медицинского колледжа Нараяна (Неллор, Индия) проведено исследование долей, фиссур, хиларной анатомии легких и ее вариаций 47 легких методом препарирования забальзамированных трупов. Образцы подвергались макроскопическому исследованию на предмет грубой морфологии фиссур и долей. **Результаты.** Исследование показало наличие косой фиссуры в 33 % (степень 1), 26 % (степень 2), 24 % (степень 3) и 14 % (степень 4) правых легких и 27 % (степень 1), 31 % (степень 2), 12 % (степень 3) и 12 % (степень 4) левых легких. Неполная горизонтальная фиссура наблюдалась в 38 % правых легких (степень 1). 19 % правых легких и 10 % левых легких имели добавочные расщелины легкого. **Заключение.** Знание о изменении долей и фиссур легких важно для радиологов при интерпретации магнитно-резонансных и компьютерных томограмм. Кроме того, мы считаем, что данные настоящего исследования, безусловно, добавляют важную информацию для торакальных хирургов, выполняющих пневмонэктомию и сегментарную резекцию.

**Ключевые слова:** аномалии легких, труп, диссекция, пневмонэктомия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Нагарадж С., e-mail: cdnagraj@gmail.com.

**Для цитирования:** Кумари М.Т., Раджасри Г., Чаганти Г., Нагарадж С. Вариации морфологии щелей и долей легких населения штата Андхра-Прадеш Южной Индии (посмертное исследование). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(4):74–78. doi: 10.18699/SSMJ20220406

## Introduction

The lungs are a pair of vital organs for respiration situated within the thoracic cage on either side of the mediastinum. Each lung is conical in shape and is divided into lobes by double folds of visceral pleura called fissures. Anatomically, the right lung is divided into upper, middle, and lower lobes by oblique and horizontal fissures, and the left lung is divided into upper and lower lobes by an oblique fissure. The right oblique fissure is similar to the left one, although it is less vertical and separates the inferior lobe from the middle and upper lobes. The oblique fissure begins from the upper part of the hilum on the mediastinal surface and cuts the vertebral border at the fourth or fifth level of the thoracic spine. Then, it courses along the costal surface, cuts the inferior border, reappears on the mediastinal surface, and ends at the lower end of the hilum. The horizontal fissure, which is seen only in the right lung, begins at the oblique fissure, courses along the costal surface, cuts the anterior border, appears on the mediastinal surface, and ends at the hilum [1]. Frontal chest radiography can detect horizontal fissures in 60 % of cases. The oblique fissure is usually seen via lateral radiography and appears as a curved band from the lateral aspect to the hilum under high-resolution computed tomography (CT) [1–4].

As a result of an inward extension of the visceral pleura, these fissures provide a smooth surface between the lobes. It acts as a plane of cleavage so that during inspiration, the upper part of the lung enlarges forward and laterally, and the lower part of the lung

expands downward and backward. Lung fissures may be complete when the lobes remain intact at the hilum by bronchi and pulmonary vessels, but they may also be incomplete when a parenchymal fusion occurs between the lobes [5]. The incomplete fissure may be a source of collateral ventilation, wherein the alveolar structures are ventilated through passages that bypass the normal airways and connect two lung lobes [6].

The position of lobes and fissures is useful in locating the bronchopulmonary segments which is significant both anatomically and clinically. Accurate anatomical knowledge of the lungs is needed to interpret radiological findings and is crucial during surgery. In many diseases, segment localization is needed for proper resection, and the preoperative anatomical knowledge required to plan for pneumonectomy or segmental resection lowers the probability of postoperative complications such as air leaks, which lead to significant morbidity [7, 8]. Considering the clinical importance of this topic, the present study is undertaken to assess the pattern of the lung concerning lobes and fissures in Andhra Pradesh of South India.

## Material and methods

Forty seven (47) isolated, properly embalmed formalin-fixed cadaveric lungs preserved in the dissection hall were taken into consideration for the study. This was an observational study conducted in the Department of Anatomy, Narayana Medical College (Nellore, India) from June 2020 to

**Table 1.** Grading of fissure completeness) [9]

Grade	Criteria of fissure completeness
1	Complete fissure with entirely separate lobes
2	Complete visceral cleft but parenchymal fusion at the base of the fissure
3	Visceral cleft evident for part of the fissure
4	Complete fusion of the lobes with no evident fissural line

November 2021, and institutional ethical clearance was obtained. The specimens were macroscopically observed for gross morphology of fissures and lobes. The specimens having pathological lesions, marks of previous surgery, and those that were damaged during removal were excluded from the study. Study limitations include the gender, age, ethnicity, and ecological living conditions were not examined.

Only those lungs which were covered all over by pleura except at the hilum were used in the study. If any part of the lung was cut off during its removal, such lung was excluded from the study. Out of the 47 lungs, 21 were right lungs and 26 were left lungs. These lungs were examined for the patterns of lobes and fissures, variations were observed and photographed.

The anatomical classification based on the degree of fissure completeness proposed by Craig and Walker was followed to determine the presence and completeness of fissures (Table 1) [9].

### Results

Results showed oblique fissures were present in 7 (33 %, grade 1), 6 (26 %, grade 2), 3 (24 %, grade 3) and 4 (14 %, grade 4) of 21 right lungs and 7 (27 %, grade 1), 8 (31 %, grade 2), 3 (12 %, grade 3) and 3 (12 %, grade 4) of 26 left lungs. The incomplete horizontal fissure was seen in 8 (38 %, grade 1), 7 (19 %, grade 2), 4 (19 %, grade 3) and 5 (24 %, grade 4) right-sided lungs. Figure displays the superior

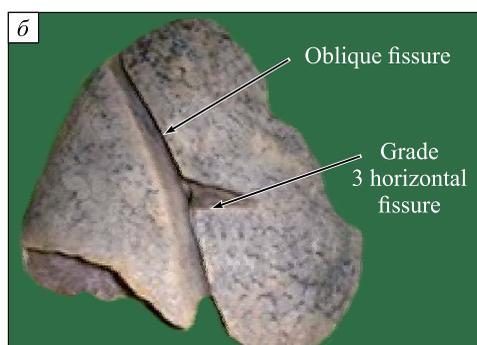
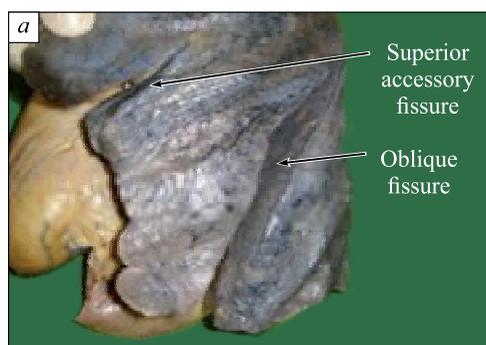
**Table 2.** Prevalence of accessory fissures in right and left lungs

Lung	Accessory fissure	n	%
Right lungs (n = 21)	Superior accessory fissure	3	14 %
	Inferior accessory fissure	1	5 %
Left lungs (n = 26)	Superior accessory fissure	2	10 %
	Inferior accessory fissure	0	0

accessory fissure of the left lung and the right lung with oblique and horizontal fissures. Accessory lung fissures are shown in Table 2, 19 % of the right lung and 10 % of the left lung had accessory lung fissures.

### Discussion

The development of the lung starts as multiple bronchopulmonary bud. Later the fissures that separate individual bronchopulmonary buds get obliterated. The remaining space along the interlobar planes gives rise to major (oblique) and minor (horizontal) fissures in a fully developed lung [8]. Defective pulmonary development is associated with the variations encountered in fissures and lobes [10]. Incomplete pulmonary fissures indicating partial fusion between lobes are common and more than half of the pulmonary fissures are incomplete. The detailed knowledge regarding the anatomy of fissures is of great significance for planning operative strategy for various procedures like thoroscopic pulmonary resection or pulmonary lobectomy where incomplete fissure may be the cause of post-operative air leakage. The presence of fissures in the lung enhances uniform expansion of the lungs and their position might be used as a reliable landmark in specifying lesions within the lungs or thorax as well [11]. Incomplete fissures usually change the pattern of collapse which is normally seen in the patients with endobronchial lesions and also contribute to the atypical appearance of pleural effusion. An incomplete major fissure



Left lung showing accessory fissure (a); right lung showing horizontal fissure and oblique fissure (b)

causes the pseudo appearance of fluid within the fissure. [12]. An incomplete fissure may alter the spread of disease within the lung. Pneumonia may spread to adjacent lobes via parenchymal continuation in case of incomplete fissures.

Several studies have been reported regarding the varying percentage of presence of incomplete fissures [10–15]. The current study indicates that the incompleteness of the fissures predominates in the right lung. The position of the lung fissure could be used as a reliable landmark in specifying lesions within the lung [10]. The identification of the completeness of the fissures is important before lobectomy, because individuals with incomplete fissures are more prone to develop postoperative air leaks, and may require further procedures such as stapling and pericardial sleeves [7]. In patients with incomplete fissures, pneumonia may spread to adjacent lobes through the incomplete fissures. Similarly, carcinoma of the lung may involve odd lobes via incomplete fissure [4].

In this study, four right-sided lungs showed accessory fissures. Accessory fissures of the lung are commonly observed in lung specimens, but are often unappreciated or misinterpreted on radiographs and CT scans. On CT scans accessory fissures are seen as high attenuation curvilinear bands and are confused with areas of linear atelectasis, pleural scars, or walls of bullae [8]. In patients with the endobronchial lesion, an accessory fissure might alter the usual pattern of lung collapse and pose difficulty in diagnosing a lesion and its extent. Often these accessory fissures act as a barrier to the spread of infection, creating sharply marginated pneumonia, which can wrongly be interpreted as atelectasis or consolidation [5]. The knowledge of the anatomy and variations of the lung fissures is essential for proper identification of normal lung anatomy and evaluation of disease, for identification and interpretation of their variable imaging appearance and related abnormalities [10].

The results of the present study and their comparison with the previous works show that there is a wide range of differences in the occurrence of classical and accessory fissures between and among different populations. This implies that a variety of genetic and environmental factors might affect the development of these fissures. However, there were limitations of study like genetic, gender, and environmental factors, which were not studied. So future study is needed to evaluate the various factors that influence the development of fissures. Knowing the frequency of occurrence of a variant fissure in a particular population is important for making correct radiological diagnosis and for proper surgical management of lung pathology.

## Conclusions

The current study indicates that incomplete fissure prevails in the right lungs. Additional gaps in both lungs are present with a frequency of 5 to 14 %. Seeing the clinical and surgical importance of anomalies one can say that previous anatomical knowledge and a high directory of suspicion for probable variations in the fissures, lobes, and bronchopulmonary segments in the lung may be important for surgeons and radiologists.

## References

1. Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice. Eds. S. Standring, N. Anand, R. Tunstall. New York: Elsevier, 2021. 1592 p.
2. Singh V. Textbook of anatomy: upper limb and thorax. 2nd ed. New York: Elsevier, 2014. 461 p.
3. Hollinshed's textbook of anatomy. Eds. C. Rosse, P. Gaddum-Rosse, W.H. Hollinshead. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. 912 p.
4. Tarver R.D. How common are incomplete pulmonary fissures, and what is their clinical significance? *AJR Am. J. Roentgenol.* 1995;164(3):761. doi: 10.2214/ajr.164.3.7863909
5. Joshi A., Mittal P., Rai A.M., Verma R., Bhandari B., Razdan S. Variations in pulmonary fissure: a source of collateral ventilation and its clinical significance. *Cureus.* 2022;14(3):e23121. doi: 10.7759/cureus.23121
6. Sadler T.W. Langman's medical embryology. 9th ed. Baltimore Maryland: Lippincott Williams and Wilkins, 2004. 432 p.
7. Venuta F., Rendina E.A., de Giacomina T., Flaishman I., Guarino E., Ciccone A.M., Ricci C. Technique to reduce air leaks after pulmonary lobectomy. *Eur. J. Cardiothoracic Surg.* 1998;13(4):361–364. doi: 10.1016/s1010-7940(98)00038-4
8. Butler P., Mitchell A.W.M., Ellis H. Applied radiological anatomy. Cambridge (UK): Cambridge University Press, 1999. 441 p.
9. Craig S.R., Walker W.S. A proposed anatomical classification of the pulmonary fissures. *J. R. Coll. Surg. Edinb.* 1997;42(4):233–234.
10. Wattamwar P.P., Siddiqui A.A. Cadaveric study of morphological variations of fissures and lobes of lungs and their clinical significance. *MedPulse – International Journal of Anatomy.* 2017;4(1):04–08. doi: 10.26611/1001412
11. Murlimanju B.V., Massand A., Madhyastha S., Pai M.V., Prabhu L.V., Saralaya V.V. Anatomical variations of the arrangement of structures at the pulmonary hilum: a cadaveric study. *Surg. Radiol. Anat.* 2017;39(1):51–56. doi: 10.1007/s00276-016-1716-8
12. Meenakshi S., Manjunath K.Y., Balasubramanyam V. Morphological variations of the lung

fissures and lobes. *Indian J. Chest Dis. Allied Sci.* 2004;46(3):179–182.

13. Gautam A., Chaulagain R., Dhungel D. Morphological variations of the lungs: a cadaveric study. *Nepal Medical College Journal.* 2021;23(4):315–318. doi: 10.3126/nmcj.v23i4.42221

14. Gautam A., Khan G.A., Timilsina S., Dhungel D., Sah S.K. Variation in formation of renal artery.

*J. Coll. Med. Sci. Nep.* 2020;16:41–43. doi: 10.3126/jcmsn.v16i1.24472

15. Anjankar V., Wankhede K.P., Mangalgiri A. Morphological study of lung lobes and fissure: Anatomical basis of surgical and imaging technique. *Int. J. Anat. Res.* 2017; 5(1):3447–3450. doi: 10.16965/ijar.2016.502

#### **Information about the authors:**

**Makani Thanuja Kumari**, PhD, Professor, ORCID: 0000-0003-1461-7370

**Gali Rajasree**, PhD, Professor, ORCID: 0000-0003-3169-954X

**Gangadhar Chaganti**, PhD, Professor, ORCID: 0000-0002-4975-9478

**Santojirao Nagaraj**, PhD, Professor, ORCID: 0000-0003-4668-6514, e-mail: cdnagraj@gmail.com

#### **Информация об авторах:**

**Макани Тануджа Кумари**, проф., ORCID: 0000-0003-1461-7370

**Гали Раджасри**, проф., ORCID: 0000-0003-3169-954X

**Гангадхар Чаганти**, проф., ORCID: 0000-0002-4975-9478

**Сантоджирао Нагарадж**, проф., ORCID: 0000-0003-4668-6514, e-mail: cdnagraj@gmail.com

*Поступила в редакцию 16.03.2022*

*После доработки 18.05.2022*

*Принята к публикации 10.06.2022*

*Received 16.03.2022*

*Revision received 18.05.2022*

*Accepted 10.06.2022*

## Результаты таргетного секвенирования генов *PRL*, *PRLR*, *PRLHR* у молодых женщин с гиперпролактинемией неопухолевого генеза

Е.В. Шахтшнейдер<sup>1,2</sup>, Д.Е. Иваношчук<sup>1,2</sup>, С.М. Воевода<sup>1,2</sup>, О.Д. Рымар<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН

630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10

<sup>2</sup> НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

### Резюме

Цель работы – изучить спектр вариантов в генах *PRL*, *PRLR*, *PRLHR* у женщин репродуктивного возраста с гиперпролактинемией неопухолевого генеза. **Материал и методы.** У женщин с гиперпролактинемией неопухолевого генеза ( $n = 15$ ) выполнено таргетное высокопроизводительное секвенирование генов *PRL*, *PRLR*, *PRLHR*. Таргетная панель генов включала кодирующие области и прилегающие сайты сплайсинга. **Результаты.** При анализе генов *PRL*, *PRLR*, *PRLHR* определен ряд редких и распространенных вариантов. В гене *PRL* выявлен распространенный вариант rs1205955 (MAF A = 0,279). Для гена *PRLR* выявлены редкий вариант rs185353023 в 3'UTR (MAF A/C = 0,003) и 12 распространенных вариантов. Для гена *PRLHR* определены 10 распространенных вариантов. Максимальное количество вариантов было локализовано в области 3'UTR и интронах. **Заключение.** Впервые в России выполнено таргетное высокопроизводительное секвенирование генов *PRL*, *PRLR*, *PRLHR*, по результатам которого не выявлено очевидных патологических вариантов в изучаемых генах у женщин с увеличением содержания пролактина неопухолевого генеза. Обнаруженный полиморфизм в данных генах дает возможность дальнейшего изучения его ассоциации с нарушениями функции пролактинового звена гормональной регуляции.

**Ключевые слова:** генетика человека, пролактин, секвенирование нового поколения, ген пролактина (*PRL*), ген рецептора пролактина (*PRLR*), ген рецептора пролактин-рилизинг-гормона (*PRLHR*).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках госзадания рег. № 122031700094-5 «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

**Автор для переписки:** Воевода С.М., e-mail: sm.voevoda@mail.ru

**Для цитирования:** Шахтшнейдер Е.В., Иваношчук Д.Е., Воевода С.М., Рымар О.Д. Результаты таргетного секвенирования генов *PRL*, *PRLR*, *PRLHR* у молодых женщин с гиперпролактинемией неопухолевого генеза. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(4):79–86. doi: 10.18699/SSMJ20220407

## Results of targeted sequencing of the *PRL*, *PRLR*, *PRLHR* genes in young women with non-tumor hyperprolactinemia

E.V. Shakhtshneider<sup>1,2</sup>, D.E. Ivanoshchuk<sup>1,2</sup>, S.M. Voevoda<sup>1,2</sup>, O.D. Rymar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS

630090, Novosibirsk, Akademik Lavrentiev ave., 10

<sup>2</sup> Research Institute of Internal and Preventive Medicine –  
Branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS  
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

## Abstract

**Aim.** To study the spectrum of variants in the *PRL*, *PRLR*, *PRLHR* genes in women of reproductive age with non-tumor hyperprolactinemia. **Material and methods.** In women with non-tumor hyperprolactinemia ( $n = 15$ ), targeted high-throughput sequencing of the *PRL*, *PRLR*, and *PRLHR* genes was performed. The target panel of genes included coding regions and adjacent splicing sites. **Results.** When analyzing the *PRL*, *PRLR*, *PRLHR* genes, a number of rare and common variants were identified. The common variant rs1205955 was found in the *PRL* gene (MAF A = 0.279). For the *PRLR* gene, a rare variant rs185353023 was identified in the 3'UTR (MAF A/C = 0.003) and 12 common variants. For the *PRLHR* gene, 10 common variants have been identified. The maximum number of variants was localized in the 3'UTR region and introns. **Conclusions.** For the first time in Russia, targeted high-throughput sequencing of the *PRL*, *PRLR*, *PRLHR* genes was performed, the results of which did not reveal obvious pathological variants in the studied genes in women with high prolactin content of non-tumor origin. The discovered polymorphism in these genes makes it possible to further study its association with impaired function of the prolactin link of hormonal regulation.

**Key words.** human genetics, prolactin, next generation sequencing, *PRL* gene, *PRL* receptor gene, prolactin-releasing hormone receptor gene.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The work was carried out within the framework of task No. 122031700094-5 "Epidemiological monitoring of the state of public health and the study of molecular genetics and molecular biological mechanisms for the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment".

**Correspondence author:** Voevoda S.M., e-mail: sm.voevoda@mail.ru

**Citation:** Shakhtshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Voevoda S.M., Rymar O.D. Results of targeted sequencing of the *PRL*, *PRLR*, *PRLHR* genes in young women with non-tumor hyperprolactinemia. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(4):79–86. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220407

## Введение

Известно, что секреция пролактина находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют различные по своей природе факторы: нейромедиаторы, гормоны периферических эндокринных желез. В большей мере пролактин секретируется клетками гипофиза – лактотрофами. Дофамин, вырабатываемый в гипоталамусе и поступающий в гипофиз по портальному кровеносному гипоталамо-гипофизарному тракту, тормозит секрецию путем связывания с D2-рецепторами лактотрофов [1, 2]. Синдром гиперпролактинемии – это симптомокомплекс, основным клиническим проявлением которого является нарушение функции репродуктивной системы. Значительная доля его случаев ассоциирована не с наличием пролактиномы, а с другими причинами. Гиперпролактинемия может сопровождать различные гипоталамо-гипофизарные заболевания, другие эндокринопатии, соматогенные и нервно-психические нарушения. Повышение уровня пролактина может быть спровоцировано приемом определенных лекарственных средств [3]. В настоящее время активно изучается генетическая составляющая нарушений секреции и метаболизма различных гормонов человека [4–6]. В литературе представлены результаты поиска мутаций в генах, участвующих в секреции и регуляции пролактина, которые основываются на конкретных клинических случаях

[7–10]. Исследовательских работ по изучению вариантов в генах пролактина (*PRL*), рецептора пролактина (*PRLR*), рецептора пролактин-рилизинг-гормона (*PRLHR*), участвующих в секреции и регуляции гормона у женщин с гиперпролактинемией неопухолевого генеза, нами не обнаружено.

Цель работы – изучить спектр вариантов генов *PRL*, *PRLR*, *PRLHR* у женщин репродуктивного возраста с гиперпролактинемией неопухолевого генеза.

## Материал и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (НИИТГПМ – филиал ИЦиГ СО РАН), протокол № 10 от 25.02.2014. Все обследованные подписали информированное согласие. В исследование была включена репрезентативная выборка из 400 женщин 25–44 лет. Критерии исключения из исследования: беременность, грудное вскармливание, наличие аденомы гипофиза, декомпенсированное течение заболеваний печени.

Антропометрическое обследование включало в себя измерение окружности талии (ОТ), выполненное с точностью до 0,1 см с использованием неупругой ленты на расстоянии между нижним ребром и гребнем подвздошной кости в горизон-

тальной плоскости, стоя с равномерно распределенным весом на обеих ногах. Массу тела определяли без верхней одежды и обуви на стандартных рычажных весах, прошедших метрологический контроль (точность измерения составляла 0,1 кг). ИМТ рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ} = M/L^2,$$

где *M* – масса тела в килограммах; *L* – рост человека, измеренный в метрах и возведенный в квадрат. Артериальное давление (АД) измерялось три раза на правой руке в положении сидя с помощью цифрового монитора артериального давления (Omron Corporation, Япония). Интервал между показаниями составлял 2 минуты. В анализ включался средний результат трех измерений.

Кровь из локтевой вены забирали вакутейнером натошак с 12-часовым перерывом после приема пищи в состоянии психоэмоционального спокойствия. После центрифугирования сыворотку хранили в низкотемпературной камере (–70 °С). Лабораторные методы исследования включали в себя биохимический анализ крови: определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), глюкозы плазмы натошак (ГПН), общего и прямого билирубина, пролактина и тиреотропного гормона (ТТГ), активности АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Гормональное и биохимическое исследование крови выполнено в лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТГПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, имеющей стандартизацию по внутреннему и внешнему федеральному контролю качества.

Содержание пролактина и ТТГ определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем Thyrotropin (TSH) и Prolactin Hormone (PRL) соответственно (Monobind Inc., США) на анализаторе Multiscan EX (Финляндия), содержание ОХС, ХС ЛПВП, ТГ, ГПН – энзиматическим методом на автоматическом анализаторе KonelabPrime 30i (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) с использованием коммерческих наборов Konelab. Концентрацию ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда:

$$\text{ХС ЛПНП (мг/дл)} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ}/5.$$

Перерасчет уровня липидов, глюкозы в ммоль/л выполняли по формулам:

$$\text{ТГ (мг/дл)} \times 0,011;$$

$$\text{ОХС, ХС ЛПВП, ГПН (мг/дл)} \times 0,025,$$

глюкозы сыворотки крови в ГПН – по формуле:

$$\text{ГПН (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \\ \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}.$$

Активность АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ определяли кинетическим методом, рекомендованным

IFCC2 с использованием наборов Thermo Fisher Scientific на биохимическом анализаторе Konelab Prime 30i. Обследованные были разделены на четыре квартиля (Q1, Q2, Q3 и Q4) в соответствии с содержанием пролактина в сыворотке крови, за референсный диапазон принимали величину, указанную в инструкции к использованному набору (1,2–19,5 нг/мл).

Таргетное высокопроизводительное секвенирование генов *PRL*, *PRLR*, *PRLHR* проведено с использованием набора NimbleGen SeqCap Target Enrichment (Roche, Швейцария) на секвенаторе MiSeq (Illumina, США) в лаборатории «Сектор изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН». Таргетная панель включала кодирующие области и прилегающие сайты сплайсинга трех генов: *PRL*, *PRLR*, *PRLHR*. Для выделения ДНК из крови использовали метод фенол-хлороформной экстракции [11]. Качество извлеченной ДНК оценено с помощью системы капиллярного электрофореза Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, США). Использована высокомолекулярная ДНК в количестве 1 мкг для каждого пациента, ОП 260/280 не менее 1,8. Анализ данных секвенирования включал картирование данных на геном человека версии GRCh38 с помощью программы Burrow–Wheeler Alignment tool (BWA v. 0.7.17) (<http://bio-bwa.sourceforge.net/>). Поиск полиморфизмов проведен в пакете GATK с использованием процедуры локального перекартирования коротких инсерций/делеций и рекалибровки качества чтений. Возможные функциональные эффекты вариантов оценивались в базе данных dbNSFP (<https://sites.google.com/site/jpopgen/dbNSFP>), объединялись данные из инструментов прогнозирования *in silico* (SIFT (<http://sift.jcvi.org/>), Polyphen2 v. 2.2.5 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/dokuwiki/about>), MutationTaster2 (<http://www.mutationtaster.org/>), PROVEAN (<http://provean.jcvi.org/index.php>) и др.).

Интерпретация данных, полученных методом секвенирования, проведена в соответствии с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики [12]. Данные выявленных вариантов в исследуемых генах проанализированы с использованием ресурсов Pubmed, HGMD [13], ClinVar [14], LOVD, также оценивали частоту распространенности в базах данных gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>). Редкие варианты были подтверждены прямым автоматическим секвенированием по Сэнгеру на секвенаторе ABI 3500 (Thermo Fisher Scientific, США). Дизайн праймеров для выбранных SNV (a single-nucleotide variant) выполнен в программе

Primer-Blast (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>). Продукты ПЦР секвенировали с помощью набора BigDye Terminator v. 3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Последовательности анализировали с использованием программного обеспечения Chromas (<http://technelysium.com.au/wp/>) и Vector NTI Advance (Thermo Fisher Scientific, США).

Характер распределения непрерывных показателей оценивался с помощью гистограммы распределения признака, а также тестом Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении количественного признака результаты представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $SD$  – стандартное отклонение, при распределении, отличном от нормального, – в виде  $Me [Q25; Q75]$ , где  $Me$  – медиана,  $Q25$  и  $Q75$  – соответственно 25-й и 75-й процентиля; сравнение двух независимых групп по количественным признакам произведено с помощью соответственно  $t$ -критерия Стьюдента и критерия Манна–Уитни. При сравнении трех и более независимых групп использовался критерий Краскела–Уоллиса. Для описания качественных признаков данные представлены как абсолютные ( $n$ ) и относительные (%) величины. Долевое различие признаков вычислялось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. С применением многофакторного логистического регрессионного анализа проведен расчет отношения шансов (ОШ) наличия гипер-

пролактинемии. Различия рассматривали как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

## Результаты

При квартильном анализе уровня ПРЛ всей репрезентативной выборки женщин значения медианы содержания пролактина в Q4 22,9 [19,6; 28,1] нг/мл – умеренно высокий уровень, Q4 гиперпролактинемии – высокий уровень (41,3 [34,7; 45,8] нг/мл). Для молекулярно-генетического анализа из Q4 гиперпролактинемии с медианой 41,3 [34,7; 45,8] нг/мл с помощью метода случайных чисел были отобраны 15 женщин, что составило 20,2 % от числа женщин с гиперпролактинемией; их клинико-лабораторная характеристика представлена в табл. 1.

При анализе генов *PRL*, *PRLR*, *PRLHR* был определен ряд редких и распространенных вариантов. В гене *PRL* выявлен распространенный вариант rs1205955 (MAF A = 0,279). Для гена *PRLR* определены редкий вариант rs185353023 в 3'UTR (MAF A/C = 0,003) и 12 распространенных вариантов, для гена *PRLR* – 10 распространенных вариантов (табл. 2). Максимальное количество вариантов локализовано в области 3'UTR и в интронах.

## Обсуждение

У человека ген пролактина (*PRL*) имеет размер 10 кб, находится на 6-й хромосоме и состоит из 5 экзонов и 4 интронов. Его транскрипция регулируется двумя независимыми промоторами. Проксимальный участок промотора напрямую отвечает за специфическую гипофизарную экспрессию, дистальный – за внегипофизарную экспрессию ДНК [15]. Внегипофизарный промотор регулирует транскрипцию пролактина в лимфоцитах, его полиморфизм ассоциирован с повышением риска аутоиммунных заболеваний [16]. Пролактин человека содержит 914 пар нуклеотидов, из них 681 пара открыта для кодирования гормона-предшественника, состоящего из 227 аминокислот. В результате процессинга – дальнейшего превращения прогормона – образуется пролактин, состоящий из 199 аминокислот и содержащий 4 длинные  $\alpha$ -спирали. В настоящем исследовании у женщин с гиперпролактинемией неопухолевого генеза при таргетном высокопроизводительном секвенировании не выявлено патогенетически значимых структурных изменений в экзонах и прилегающих сайтах сплайсинга гена *PRL*.

В исследовании S.A. Ivanova et al. функциональный полиморфизм –1149 G/T (rs1341239) в гене *PRL* был генотипирован с мультиплексным удлинением праймера в сочетании с масс-

Таблица 1. Характеристика женщин с высоким уровнем пролактина

Table 1. Characteristics of women with high levels of prolactin

Показатель	Величина
Возраст, лет	37,6 ± 7,5
Содержание пролактина, нг/мл	43,1 [39,4; 50,8]
Активность ТТГ, мЕ/мл	1,8 [0,5; 3,5]
ОТ, см	80,0 [77,6; 98,5]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,2 [22,3; 34,8]
Систолическое АД, мм рт. ст.	120,9 ± 14,5
Диастолическое АД, мм рт. ст.	76,0 ± 10,3
Активность АлАТ, Ед/л	14,0 [14,0; 15,0]
Активность АсАТ, Ед/л	20,0 [16,0; 22,0]
Активность ГГТП, Ед/л	31,0 [19,0; 42,0]
Активность ЩФ, Ед/л	141,0 ± 43,2
Содержание ГПН, ммоль/л	5,3 [5,2; 5,7]
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,5]
Содержание ОХС, ммоль/л	4,9 ± 1,0
Содержание ТГ, ммоль/л	1,3 [0,8; 1,9]
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5 ± 0,9

**Таблица 2.** Результаты таргетного высокопроизводительного секвенирования ДНК женщин с высоким уровнем пролактина

**Table 2.** Results of targeted high-throughput DNA sequencing of women with high prolactin levels

SNP	Локализация	Intron Variant	Частота (1000G)	Клиническая значимость
rs1205955	chr6:22292747 (GRCh38.p13)	NM_000948.6:c.205-102T>G	A = 0,2602	Нет данных
rs146973753	chr5:35056614 (GRCh38.p13)	NC_000005.9:g.35056719C>T	T = 0,0080	Нет данных
rs11376531	chr5:35058561-35058563 (GRCh38.p13)	NC_000005.9:g.35058667dup	AAA = 0,0000	Нет данных
rs2047741	chr5:35152953 (GRCh38.p13)	NC_000005.9:g.35153055G>A	G = 0,2270	Нет данных
rs5867271	chr5:35195645-35195646 (GRCh38.p13)	NC_000005.10:g.35195645_35195646insC	- = 0,2045	Нет данных
rs3978089	chr4:131734572 (GRCh38.p13)	NC_000004.11:g.132655727T>A	Нет данных	Нет данных
rs202073248	chr5:35062571-35062576 (GRCh38.p13)	NC_000005.9:g.35062678del	- = 0,0357	Нет данных
rs1010119	chr5:35063015 (GRCh38.p13)	NC_000005.10:g.35063015T>C	C = 0,1040	Нет данных
rs1057829	chr5:35064358 (GRCh38.p13)	NC_000005.10:g.35064358G>C	C = 0,1046	Нет данных
rs73091139	chr5:35064637 (GRCh38.p13)	NC_000005.10:g.35064637C>T	T = 0,1046	Нет данных
rs3797212	chr5:35064637 (GRCh38.p13)	NC_000005.10:g.35135374C>T	T = 0,1046	Нет данных
rs112461	chr5:35063190 (GRCh38.p13)	NC_000005.10:g.35063190A>T	T = 0,2149	Нет данных
rs2047741	chr5:35152953 (GRCh38.p13)	NC_000005.10:g.35152953G>A	G = 0,2270	Нет данных
rs75935441	chr10:118590592 (GRCh38.p13)	NC_000010.11:g.118590592T>A	C = 0,0248	Нет данных
rs10787849	chr4:131734572 (GRCh38.p13)	NC_000010.11:g.118590767T>A	Нет данных	Нет данных
rs74264539	chr10:118592136 (GRCh38.p13)	NC_000010.11:g.118592136del	Нет данных	Нет данных
rs1711868	chr10:118592136 (GRCh38.p13)	NC_000010.11:g.118592136G>A	G = 0,0411	Нет данных
rs117647802	chr10:118592363 (GRCh38.p13)	NC_000010.11:g.118592363A>G	G = 0,0234	Нет данных
rs116062593	chr10:118594387 (GRCh38.p13)	NC_000010.11:g.118594387C>A	A = 0,0142	Нет данных
rs1613448	chr10:118594398 (GRCh38.p13)	NC_000010.11:g.118594398T>A	T = 0,0220	Нет данных
rs41300243	chr10:118594498 (GRCh38.p13)	NC_000010.11:g.118594498T>A	G = 0,0142	Нет данных
rs11078774	chr17:9004361 (GRCh38.p13)	NC_000017.11:g.9004361G>T	T = 0,3051	Нет данных
rs2292767	chr10:118590524 (GRCh38.p13)	NC_000010.11:g.118590524C>T	T = 0,2167	Нет данных

спектрометрией MALDI-TOF у 443 пациентов с шизофренией и 126 здоровых людей, проживающих в сибирском регионе. Частоты генотипов и аллелей сравнивали между группами с помощью теста  $\chi^2$  и моделей логистической регрессии с поправкой на ковариаты. Частота генотипов и аллелей у больных шизофренией не отличалась от таковой в контроле. При сравнении больных шизофренией с наличием и отсутствием гиперпролактинемии у первых выявлена достоверно более высокая частота аллеля G ( $\chi^2 = 7,25$ ;  $p = 0,007$ ; ОШ = 1,44 [1,10–1,89]) и, соответственно, носительства генотипа GG ( $\chi^2 = 9,49$ ;  $p = 0,009$ ). Эта связь оставалась значимой после корректировки оценок по таким ковариатам, как пол, возраст, продолжительность заболевания и дозы эквивалентов хлорпромазина. Авторы делают заключение, что данное исследование выявило достоверную связь между полиморфным вариантом rs1341239 и развитием гиперпролактинемии у больных шизофренией. Концентрация пролактина в сыворотке пациентов с шизофренией, получавших антипсихотические препараты, может свидетельствовать об активности гена, который регулирует экстрагипофизарную продукцию ПРЛ, который, как полагают, играет роль в иммунной системе [17].

Ген рецептора пролактина (*PRLR*) человека локализован в 5-й хромосоме, он состоит из 11 экзонов. Экзон 1, 2 и часть экзона 3 составляют 5'-нетранслируемую область (5'-UTR), остальные являются кодирующими. У человека в 5'-UTR есть пять вариантов альтернативных первых экзонов, для которых характерна тканеспецифичная экспрессия. Независимо от того, какой из первых экзонов активен, происходит сплайсинг с некодирующим экзonom 2. Экспрессия гена рецептора пролактина находится под контролем множества промоторов, каждый из которых контролирует свой специфичный первый экзон. Обнаружено три промотора, с которых может идти транскрипция альтернативных первых экзонов (PI, PII, PIII). Промотор PI экспрессируется в гонадах и зависит от активации транскрипционного фактора SF 1 (steroidogenic factor 1). PII специфичен для печени и активируется под действием HNF4. PIII экспрессируется во всех тканях, чувствительных к пролактину, и активируется C/EBP $\beta$  и SP1 [18, 19]. Кроме того, показано, что рецептор эстрогенов ER $\alpha$  стимулирует экспрессию гена рецептора пролактина за счет формирования комплекса с C/EBP $\beta$ /SP1 и активации промотора PIII [20]. Экспрессия транскриптов гена рецепторов ПРЛ стимулируется эстрадиолом, что показано на культуре клеток рака молочной железы [21].

В литературе описан семейный случай развития неопухоловой гиперпролактинемии у трех сестер, у которых имелись нарушения репродуктивной функции: олигоменорея, бесплодие. После проведенного анализа авторы показали, что данная гиперпролактинемия обусловлена гетерозиготной мутацией в гене *PRLR*, что привело к замене гистидина на аргинин в кодоне 188 (His188Arg). Эта замена нарушила высокоаффинный лиганд-связывающий интерфейс рецептора пролактина, что привело к потере нижестоящей передачи сигналов Janus kinase 2 (JAK2) и активатора транскрипции 5 (STAT5). Указанный случай семейной гиперпролактинемии связан с мутацией в *PRLR*, приводящей к отсутствию чувствительности к пролактину [22]. Также описан случай идиопатической гиперпролактинемии у женщины 35 лет с полным отсутствием лактации после родов. В ходе молекулярно-генетического исследования определено, что у нее имеются несколько вариантов потери функции *PRLR*, наличие которых, тем не менее, не приводит к нарушению фертильности [23].

Пролактин-рилизинг-гормон принадлежит к большому семейству нейропептидов RF-амидов с сохраненной структурой Arg-Phe-амида на С-конце. Гормон играет основную роль в регуляции потребления пищи и расхода энергии. Его рецептор является членом семейства GPCR. *PRLHR* экспрессируется в нескольких частях мозга, в первую очередь в ретикулярном таламическом ядре, перивентрикулярном, паравентрикулярном и дорсомедиальном ядре гипоталамуса и передней доле гипофиза. *PRLHR* связывает два эндогенных лиганда – пролактин-высвобождающие пептиды длиной 20 и 31 аминокислот (PrRP-20 и PrRP-31), где пептид длиной 20 аминокислот является усеченной версией более длинного [24, 25]. Сообщалось, что пролактин-рилизинг-гормон вызывает высвобождение пролактина из культивируемых клеток гипофиза крысы, но позже другие исследования показали, что основная его роль заключается в регуляции потребления пищи [26]. Гормон является мощным анорексигенным нейропептидом, снижающим потребление пищи и улучшающим энергетический обмен. Кроме того, он регулирует другие физиологические функции – репродуктивную и стресса, и обладает нейропротекторными свойствами [27]. В настоящем исследовании у женщин с гиперпролактинемией неопухолового генеза (41,3 [34, 7; 45, 8] нг/мл) при таргетном высокопроизводительном секвенировании не выявлено патогенетически значимых структурных изменений в экзонах и прилегающих сайтах сплайсинга генов *PRL*, *PRLR*, *PRLHR*.

## Заключение

Впервые в России выполнено таргетное высокопроизводительное секвенирование генов PRL, PRLR, PRLHR, по результатам которого не выявлено редких патогенетически значимых вариантов в изучаемых генах у женщин с высоким содержанием пролактина неопухолевого генеза. Полиморфизм в данных генах требует дальнейшего изучения.

## Список литературы / References

1. Bernard V., Young J., Binart N. Prolactin – a pleiotropic factor in health and disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019;15(6):356. doi: 10.1038/s41574-019-0194-6
2. Bernard V., Young J., Chanson P., Binart N. New insights in prolactin: pathological implications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015;11(5):265–275. doi: 10.1038/nrendo.2015.36
3. Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Воротникова С.Ю., Рожинская Л.Я., Дедов И.И. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения гиперпролактинемии. *Пробл. эндокринологии.* 2013;59(6):19–26.  
Mel'nichenko G.A., Dzeranova L.K., Pigarova E.A., Vorotnikova S.Yu., Rozhinskaya L.Ya., Dedov I.I. Federal clinical guidelines on the clinic, diagnosis, differential diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *Problemy endocrinologii = Problems of Endocrinology.* 2013;59(6):19–26. [In Russian].
4. Рымар О.Д., Микитинская А.К., Максимов В.Н., Мустафина С.В. Роль генетических факторов в этиологии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. *Сиб. мед. ж. (Томск).* 2011; 26(4-2):35–40.  
Rymar O.D., Mikitinskaya A.K., Maksimov V.N., Mustafina S.V. The role of the genetic factors in the etiology of autoimmune thyroid disease. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk) = Siberian Medical Journal (Tomsk).* 2011;26(4-2):35–40. [In Russian].
5. Никитин Ю.П., Рымар О.Д., Максимов В.Н., Симонова Г.И., Мустафина С.В., Щербаклова Л.В., Занкина М.А., Чернова Н.Н., Воевода М.И. Связь полиморфизма C1858T гена PTPN22 с аутоиммунным тиреоидитом с исходом в гипотиреоз в популяции Новосибирска. *Клин. и эксперим. тиреоидол.* 2009;5(1):47–52.  
Nikitin Yu.P., Rymar O.D., Maksimov V.N., Simonova G.I., Mustafina S.V., Shcherbakova L.V., Zankina M.A., Chernova N.N., Voevoda M.I. Association of PTPN22 haplotypes with hashimoto's thyroiditis in population of Novosibirsk. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology.* 2009;5(1):47–52. [In Russian].
6. Воевода М.И., Иванова А.А., Шахтшнейдер Е.В., Овсянникова А.К., Михайлова С.В., Астракова К.С., Воевода С.М., Рымар О.Д. Молекулярная генетика MODY. *Терапевт. арх.* 2016;88(4):117–124. doi: 10.17116/terarkh2016884117-124  
Voevoda M.I., Ivanova A.A., Shahtshnejder E.V., Ovsyannikova A.K., Mihailova S.V., Astrakova K.S., Voevoda S.M., Rymar O.D. Molecular genetics of maturity-onset diabetes of the young. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2016;88(4):117–124. [In Russian]. doi: 10.17116/terarkh2016884117-124
7. Birla S., Khadgawat R., Jyotsna V.P., Jain V., Garg M.K., Bhalla A.S., Sharma A. Identification of novel PROP1 and POU1F1 mutations in patients with combined pituitary hormone deficiency. *Horm. Metab. Res.* 2016;48(12):822–827. doi: 10.1055/s-0042-117112
8. Reynaud R., Gueydan M., Saveanu A., Vallette-Kasic S., Enjalbert A., Brue T., Barlier A. Genetic screening of combined pituitary hormone deficiency: experience in 195 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(9):3329–3336. doi: 10.1210/jc.2005-2173
9. Rainbow L.A., Rees S.A., Shaikh M.G., Shaw N.J., Cole T., Barrett T.G., Kirk J.M. Mutation analysis of POU1F1, PROP-1 and HESX-1 show low frequency of mutations in children with sporadic forms of combined pituitary hormone deficiency and septo-optic dysplasia. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2005;62(2):163–168. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02189.x
10. Carlomagno Y., Salerno M., Vivenza D., Capalbo D., Godi M., Mellone S., Tiradani L., Corneli G., Momigliano-Richiardi P., Bona G., Giordano M. A novel recessive splicing mutation in the POU1F1 gene causing combined pituitary hormone deficiency. *J. Endocrinol. Invest.* 2009;32(8):653–658. doi: 10.1007/bf03345736
11. Sambrook J., Russell D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. *CSH Protoc.* 2006;2006(1):pdb.prot4455. doi: 10.1101/pdb.prot4455
12. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., ... ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30
13. Stenson P.D., Ball E.V., Mort M.E., Phillips A.D., Shiel J.A., Thomas N.S., Abeyasinghe S.S., Krawczak M., Cooper D.N. Human gene mutation database (HGMD®): 2003 update. *Human Mutation.* 2003;21(6): 577–581. doi: 10.1002/HUMU.10212
14. Landrum M.J., Lee J.M., Benson M., Brown G.R., Chao C., Chitipiralla S., Gu B., Hart J., Hoffman D., Jang W., ... Maglott D.R. ClinVar: improving access to variant interpretations and support

- ing evidence. *Nucleic. Acids. Res.* 2018;46(D1):1062–1067. doi: 10.1093/nar/gkx1153
15. Ben-Jonathan N., LaPensee C.R., LaPensee E.W. What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr. Rev.* 2008;29(1):1–41. doi: 10.1210/er.2007-0017
16. Hernández-Bello J., Palafox-Sanchez C.A., García-Arellano S., Reyes-Castillo Z., Pereira-Suárez A.L., Parra-Rojas I., Navarro-Zarza J.E., de la Cruz-Mosso U., Torres-Carrillo N.M., Muñoz-Valle J.F. Association of extrapituitary prolactin promoter polymorphism with disease susceptibility and anti-RNP antibodies in Mexican patients with systemic lupus erythematosus. *Arch. Med. Sci.* 2018;14(5):1025–1032. doi: 10.5114/aoms.2016.62138
17. Ivanova S.A., Osmanova D.Z., Boiko A.S., Pozhidaev I.V., Freidin M.B., Fedorenko O.Y., Semke A.V., Bokhan N.A., Kornetova E.G., Rakhmazova L.D., Wilffert B., Loonen A.J. Schizophyr Prolactin gene polymorphism (–1149 G/T) is associated with hyperprolactinemia in patients with schizophrenia treated with antipsychotics. *Schizophr. Res.* 2017;182:110–114. doi: 10.1016/j.schres.2016.10.029
18. Abramicheva P.A., Smirnova O.V. Prolactin receptor isoforms as the basis of tissue-specific action of prolactin in the norm and pathology. *Biochemistry. Mosc.* 2019;84(4):329–345. doi: 10.1134/S0006297919040011
19. Hu Z., Zhuang L., Meng J., Tsai-Morris C., Dufau M.L. Complex 5' genomic structure of the human prolactin receptor: multiple alternative exons 1 and promoter utilization. *Endocrinology.* 2002;143(6):2139–2142.
20. Chang S., Copperman A.B. New insights into human prolactin pathophysiology: genomics and beyond. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2019;31(4):207–211. doi: 10.1097/GCO.0000000000000545
21. Kavarthapu R., Dufau M.L. Essential role of endogenous prolactin and CDK7 in estrogen-induced upregulation of the prolactin receptor in breast cancer cells. *Oncotarget.* 2017;8(16):27353–27363. doi: 10.18632/oncotarget.16040
22. Newey P.J., Gorvin C.M., Cleland S.J., Willberg C.B., Bridge M., Azharuddin M., Drummond R.S., van der Merwe P.A., Klenerman P., Bountra C., Thakker R.V. Mutant prolactin receptor and familial hyperprolactinemia. *N. Engl. J. Med.* 2013;369(21):2012–2020. doi: 10.1056/NEJMoa1307557
23. Kobayashi T., Usui H., Tanaka H., Shozu M. Variant Prolactin receptor in agalactia and hyperprolactinemia. *N. Engl. J. Med.* 2018;379(23):2230–2236. doi: 10.1056/NEJMoa1805171
24. Abe T., Koga N., Tomita M., Tonoike T., Kushima M., Takahashi K., Sano Y., Taniyama M. Cellular localization of prolactin-releasing peptide receptors in the human pituitary. *Acta Neuropathologica.* 2003;106(5):495–500. doi: 10.1007/s00401-003-0753-7
25. Tachibana T., Sakamoto T. Functions of two distinct “prolactin-releasing peptides” evolved from a common ancestral gene. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2014;5:170. doi: 10.3389/fendo.2014.00170
26. Gu W., Geddes B.J., Zhang C.P., Foley K.P., Stricker-Krongrad A. The prolactin-releasing peptide receptor (GPR10) regulates body weight homeostasis in mice. *J. Mol. Neurosci.* 2004;22(1–2):93–103. doi: 10.1385/JMN:22:1-2:93
27. Grattan D.R. 60 years of neuroendocrinology: The hypothalamo-prolactin axis. *J. Endocrinol.* 2015;226(2):101–122. doi: 10.1530/JOE-15-0213

#### Сведения об авторах:

**Елена Владимировна Шахтшнейдер**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru  
**Динара Евгеньевна Иваношук**, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru  
**Светлана Михайловна Воевода**, ORCID: 0000-0002-2908-002X, e-mail: sm.voevoda@mail.ru  
**Оксана Дмитриевна Рымар**, д.м.н., ORCID: 0000-0003-4095-0169, e-mail: orymar23@gmail.com

#### Information about the authors:

**Elena V. Shakhtshneider**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru  
**Dinara E. Ivanoshchuk**, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru  
**Svetlana M. Voevoda**, ORCID: 0000-0002-2908-002X, e-mail: sm.voevoda@mail.ru  
**Oksana D. Rymar**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4095-0169, e-mail: orymar23@gmail.com

Поступила в редакцию 06.06.2022  
После доработки 27.06.2022  
Принята к публикации 11.07.2022

Received 06.06.2022  
Revision received 27.06.2022  
Accepted 11.07.2022

## Метод неинвазивной оценки структуры биопротеза клапана сердца

К.Ю. Клышников, Е.А. Овчаренко, Т.В. Глушкова, Ю.А. Кудрявцева, Л.С. Барбараш

*НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний  
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6*

### Резюме

Исследование эксплантированных биопротезов клапанов сердца представляет собой ценный источник информации о деструктивных процессах, развивающихся в их компонентах в результате длительного контакта с организмом реципиента. Анализ морфологии, стадийности и степени вовлеченности различных материалов протеза клапана в распространенность патологических процессов – кальцификации, механических разрушений, нарастания соединительно-тканной капсулы – является основой для разработки потенциальных методов увеличения срока службы данных изделий и снижения риска повторных вмешательств. Цель исследования – оценить потенциал компьютерной микротомографии для анализа внутренней структуры биологического протеза клапана сердца, эксплантированного по причине дисфункции. **Материал и методы.** В работе исследовали распространенность патологической минерализации биопротеза «ПериКор», эксплантированного вследствие развившейся дисфункции створчатого аппарата с клинической картиной протезной недостаточности степени 2Б. Материал описывали макроскопически, после чего исследовали методом компьютерной микротомографии высокого разрешения. В структуре образца выделяли и описывали рентгеноплотные области патологической минерализации, а также оценивали объем вовлеченного в кальцификацию материала. **Результаты.** Показано, что основными патологическими изменениями, приведшими к протезной дисфункции, стали дегенеративные изменения биоматериала с признаками кальцификации, с утолщением и разрывом створок. Количественно определено, что области рентгенологически плотных включений (кальцификатов) занимают 11,1 % объема материала. Установлено, что описанные области ассоциированы с обшивкой каркаса и с элементами шовного материала, используемого при производстве данного биопротеза. **Заключение.** Исследованный в настоящей работе метод неразрушающего анализа внутренней структуры измененных материалов биологического протеза продемонстрировал возможность качественной и количественной оценки областей патологической минерализации, их распространения и связанности с другими процессами, приводящими к развитию протезной дисфункции. Метод позволяет визуализировать макро- и микроучастки кальцификации и способен стать ценным инструментом для дополнения существующих подходов к исследованию эксплантированных биопротезов.

**Ключевые слова:** компьютерная микротомография, протез клапана сердца, дисфункция биопротеза, кальцификация биоматериала, структурная дегенерация.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках фундаментальной темы № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонализированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов» (научный руководитель – академик РАН Л.С. Барбараш).

**Автор для переписки:** Клышников К.Ю., e-mail: klyshku@kemcardio.ru

**Для цитирования:** Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Глушкова Т.В., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Метод неинвазивной оценки структуры биопротеза клапана сердца. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2022;42(4):87–95. doi: 10.18699/SSMJ20220408

# Method for non-invasive assessment of the structure of a heart valve bioprosthesis

K.Yu. Klyshnikov, E.A. Ovcharenko, T.V. Glushkova, Yu.A. Kudryavtseva, L.S. Barbarash

Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases  
650002, Kemerovo, Sosnovy blvd., 6

## Abstract

**Background.** The study of explanted heart valve bioprostheses is a valuable source of information about the destructive processes in their components that develop as a result of prolonged contact with the recipient's body. An analysis of the morphology, staging and degree of involvement of various valve prosthesis materials in the prevalence of pathological processes – calcification, mechanical damage, growth of the connective tissue capsule, is the basis for developing potential methods for increasing the service life of these products and reducing the risk of re-interventions. The aim of the study was to evaluate the potential of computed microtomography to analyze the internal structure of a biological prosthetic heart valve explanted due to dysfunction. **Material and methods.** In this work, we investigated the prevalence of pathological mineralization of the PeriCor bioprosthesis, explanted as a result of the developed dysfunction of the leaflet apparatus with a clinical picture of grade 2B prosthetic insufficiency. The material was described macroscopically, after which it was subjected to high-resolution computed microtomography. In the structure of the sample, X-ray dense areas of pathological mineralization were identified and described, and the volume of the material involved in calcification was assessed. **Results.** It was shown that the main pathological changes that led to prosthetic dysfunction were degenerative changes in the biomaterial with signs of calcification, thickening and rupture of the leaflets. It was quantitatively determined that the areas of radiologically dense inclusions (calcifications) occupy 11.1 % of the volume of the material. It has been established that the described areas are associated with the sheathing of the frame and with the elements of the suture material used in the production of this bioprosthesis. **Conclusion.** The method of non-destructive analysis of the internal structure of altered materials of a biological prosthesis studied in this work has demonstrated the possibility of a qualitative and quantitative assessment of areas of pathological mineralization, their distribution and connection with other processes leading to the development of prosthetic dysfunction. The method makes it possible to visualize macro- and microsites of calcification and can become a valuable tool to complement existing approaches to the study of explanted bioprostheses.

**Key words:** computed microtomography, heart valve prosthesis, bioprosthesis dysfunction, biomaterial calcification, structural degeneration

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The investigation was carried out within the framework of the fundamental topic No. 0419-2022-0001 “Molecular, cellular and biomechanical mechanisms of the pathogenesis of cardiovascular diseases in the development of new methods for the treatment of diseases of the cardiovascular system based on personalized pharmacotherapy, the introduction of minimally invasive medical devices, biomaterials and tissue-engineered implants” (supervisor – Academician of the Russian Academy of Sciences L.S. Barbarash).

**Correspondence author:** Klyshnikov K.Yu., e-mail: klyshku@kemcardio.ru

**Citation:** Klyshnikov K.Yu., Ovcharenko E.A., Glushkova T.V., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash L.S. Method for non-invasive assessment of the structure of a heart valve bioprosthesis. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(4):87–95. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220408

## Введение

Протезы клапанов сердца, содержащие биологические компоненты, являются широко применяемыми устройствами при хирургическом лечении приобретенных пороков сердца в России и мире. Количественно данная характеристика выражена более чем в 2000 ежегодных вмешательствах с их использованием в клиниках РФ [1]. Однако развивающаяся структурная дегенерация биологического компонента [2–4], а именно

створчатого аппарата, определяет более редкое их использование в возрастной группе младше 60 лет [5] по сравнению с механическими протезами, общее количество имплантаций которых достигает 8000 в год [1].

Исследователи ведут активные разработки, направленные на увеличение срока функционирования биопротезов – замедление процесса дегенерации путем разработки альтернативных материалов [6–8], оптимизацию методов консер-

вазии [9, 10], дополнительную протективную обработку биоматериала [11, 12]. Основой подобных разработок являются фундаментальные исследования причин патогенеза и морфологии развивающихся изменений в биологическом материале створчатого аппарата в результате длительного (10–15 лет) контакта со средой организма реципиента. Получаемое при таком анализе глубокое понимание основных факторов, стадийности и паттернов распределения участков механической деструкции, кальцификации и инкапсуляции соединительной тканью (паннус) определяет ключевые подходы к модификации материала. Наиболее ценными для подобного исследования становятся биопротезы, эксплантированные в результате повторного протезирования в плановом порядке, с развившимися клинически значимыми проявлениями дисфункции – значительным ростом транспротезного градиента (после исключения тромбоза клапана) или тяжелой недостаточности в анамнезе [5]. Среди инструментов анализа таких биопротезов в реальной исследовательской практике используют описательные морфологические и/или гистологические методы [13–15], которые, несмотря на свою распространенность, обладают целым рядом недостатков – прежде всего, субъективностью. Оператор морфологического описания не способен детально оценить распределение (однородность, распространенность, плотность) патологических участков, прежде всего кальцификации биоматериала. А оператор гистологических методов может проанализировать только выборочные участки, так как пробоподготовка, микроскопирование и описание большого количества образцов – чрезвычайно трудоемкая процедура.

Потенциальным инструментом анализа патологических процессов внутри компонентов биологических протезов, возникших в результате длительного контакта с кровью реципиента, могут стать методы неразрушающего контроля, которые активно применяют в промышленной дефектоскопии [16–18] и в биомедицинских исследованиях [19–21] – методы на основе рентгеновского излучения, в частности компьютерная микротомография. Такие источники высокоточных изображений глубокой структуры материала макрообъектов способны представить подробные данные о его гетерогенности, в связи с чем апробация подобных методов в биомедицинских исследованиях явилась только вопросом времени.

Целью настоящей работы явилась оценка потенциала компьютерной микротомографии для анализа внутренней структуры биологического протеза клапана сердца, эксплантированного по причине дисфункции.

## **Материал и методы**

В качестве объекта исследования выступил биологический протез митрального клапана «ПериКор» (ЗАО «НеоКор», Россия), имплантированный пациенту А. в 2009 г., который спустя 6,5 года был подвергнут репротезированию по причине дегенеративных изменений биоматериала и, как следствие, развития недостаточности 2Б степени. Эксплантацию биопротеза проводили с минимальным повреждением конструкции для детального макро- и микроскопического анализа, а также апробации метода компьютерной микротомографии. Учитывая рентгеновский принцип работы томографии, исходным предположением для включения данного биопротеза в исследование стало наличие «скрытых» внутритканевых областей кальцификации биоматериала, оценка распределения которых затруднена макроскопически.

Микротомографическое исследование выполняли на лабораторной установке «Орел-МТ» (Томский политехнический университет), позволяющей получать посрезовые изображения образца с разрешением 25,4 мкм. Сканирование проводили при накоплении трех кадров на каждую проекцию с угловым шагом 0,3°, с формированием таким образом 1200 проекций. Реконструкцию полученных томограмм осуществляли в программе NRecon (Bruker microCT, Бельгия) с формированием набора файлов формата tif в восьмибитной градации серого, соответствующей различной рентгенологической плотности. Дальнейший анализ проводили в программе Amiga (FEI, США), оценивая размеры и локализацию областей патологической плотности – зон кальцификатов.

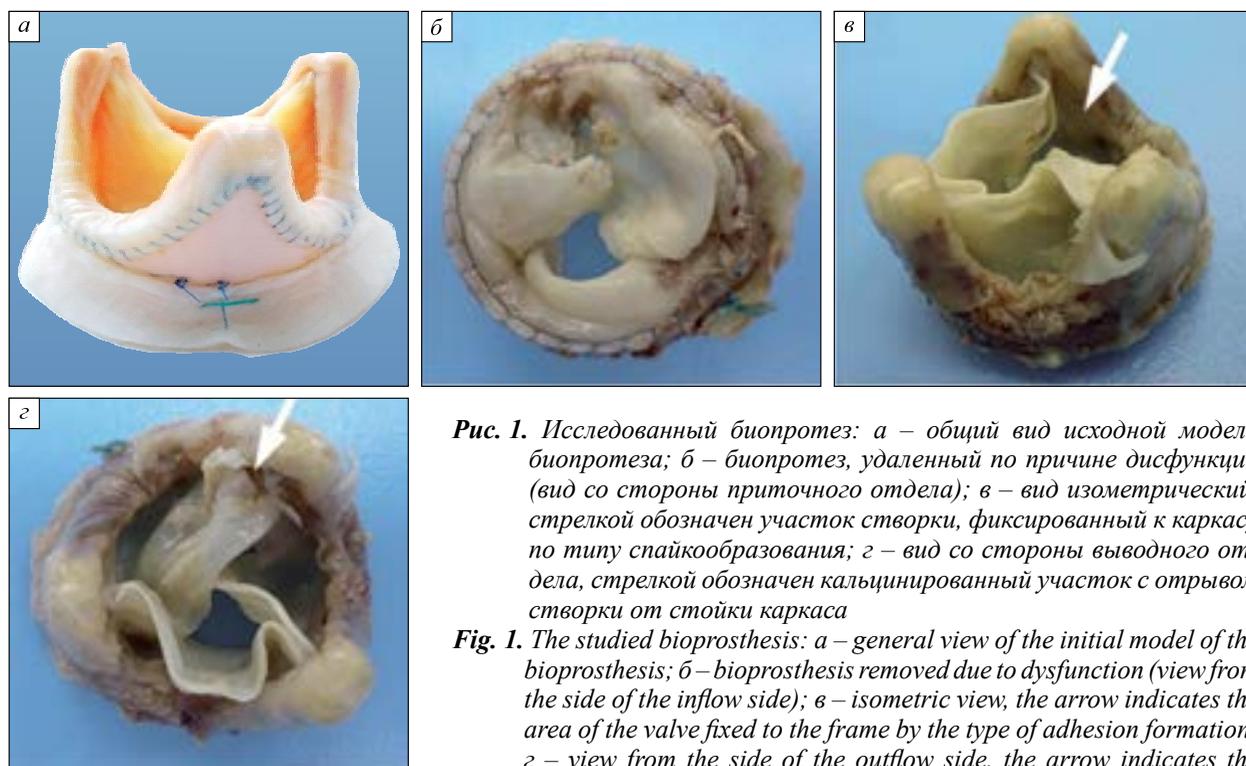
## **Результаты**

### ***Макроскопическое морфологическое описание биопротеза***

В ходе анализа установлено, что причиной дисфункции биопротеза явилось дегенеративное изменение биоматериала с признаками кальцификации в области комиссур, утолщением в зоне коаптации, разрывом створок и, что особенно примечательно, фиксацией створок к каркасу со стороны приточного отдела с ограничением их подвижности (рис. 1). Крупные участки кальцификации отмечены в комиссуральной области в месте отрыва створки от стойки каркаса.

### ***Компьютерная микротомография***

Качественный анализ томографических срезов продемонстрировал наличие крупных областей рентгенконтрастных элементов в составе



**Рис. 1.** Исследованный биопротез: а – общий вид исходной модели биопротеза; б – биопротез, удаленный по причине дисфункции (вид со стороны приточного отдела); в – вид изометрический, стрелкой обозначен участок створки, фиксированный к каркасу по типу спайкообразования; г – вид со стороны выводного отдела, стрелкой обозначен кальцинированный участок с отрывом створки от стойки каркаса

**Fig. 1.** The studied bioprosthesis: а – general view of the initial model of the bioprosthesis; б – bioprosthesis removed due to dysfunction (view from the side of the inflow side); в – isometric view, the arrow indicates the area of the valve fixed to the frame by the type of adhesion formation; г – view from the side of the outflow side, the arrow indicates the calcified area with the leaf detached from the frame post

эксплантированного биопротеза – данные зоны соответствуют кальцификатам. Показано, что кальцификаты локализованы по периметру полипропиленового каркаса в комиссуральных стойках (рис. 2, а, б, обозначено стрелками), а также по ходу технологических отверстий для крепления биоматериала к каркасу шовным материалом в приточной зоне (рис. 2, а, г).

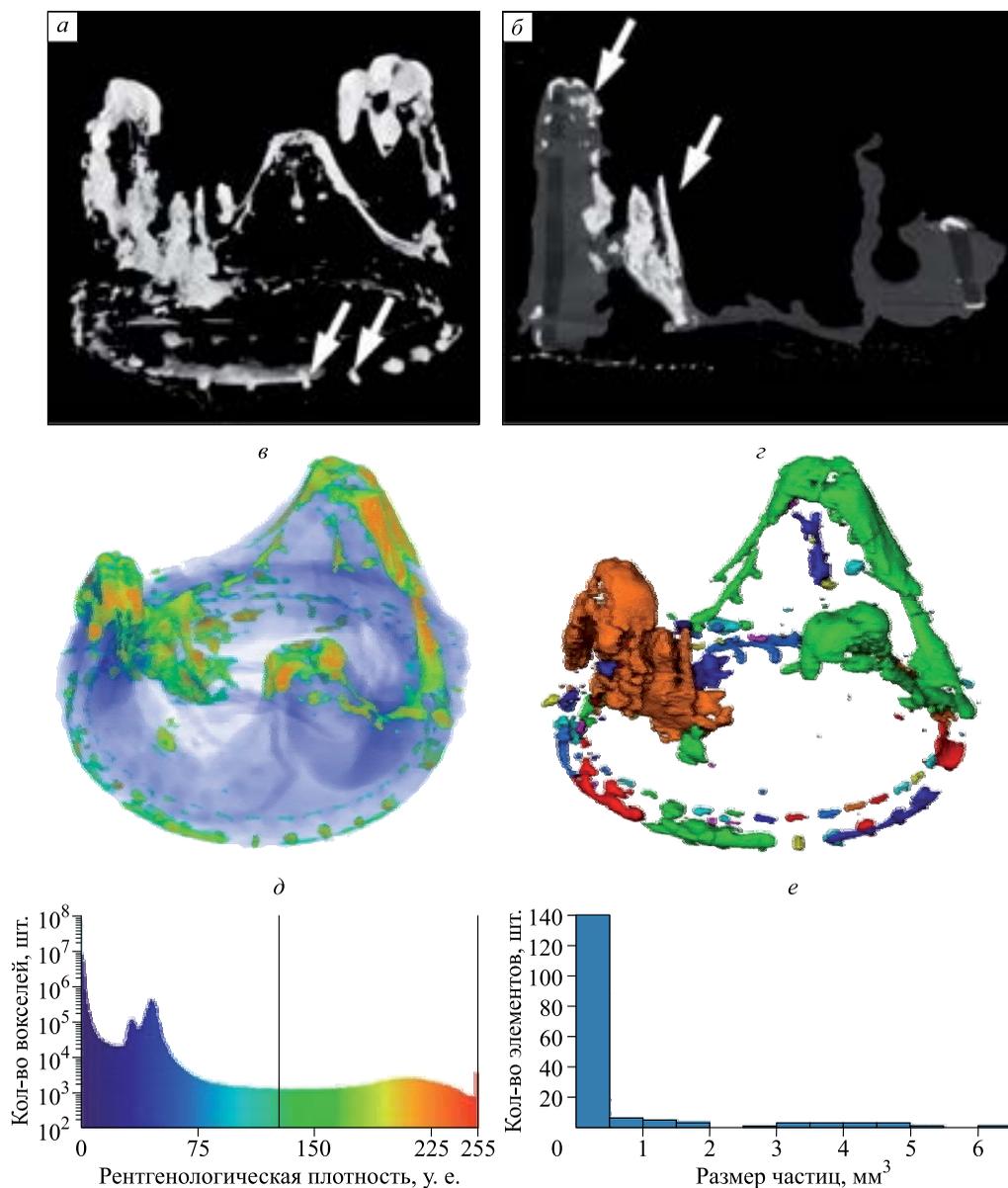
Количественная оценка присутствия кальцификатов показала совокупный объем патологических рентгеноконтрастных элементов, равный 506 мм<sup>3</sup>, объем биоматериала – 4533 мм<sup>3</sup>. Таким образом, вовлеченным в патологическую кальцификацию оказалось 11,1 % биологического материала. В целом плотные участки представлены двумя крупными связанными элементами, однако присутствует в большом количестве мелкая «фракция» – единичные кальцификаты объемом менее 0,5 мм<sup>3</sup> (рис. 2, в–е). Таким образом, количественно преобладают именно разрозненные единичные области. Гистограмма распределения объемов данных элементов в зависимости от размера представлена на рис. 2, е.

### Обсуждение

Современная разработка медицинских устройств подразумевает не только исследование его безопасности и эффективности на этапе

конструирования, валидации и выпуска в клиническое применение, но и оценку долгосрочных эффектов, которые возникают в процессе эксплуатации в организме реципиента [22, 23]. Очевидно, что в *in vitro* тестах невозможно достичь всей полноты воздействия со стороны организма на имплантат. Доклинические исследования на животных *in vivo* моделях демонстрируют только частичную сопоставимость ответа организма на вмешательство, а клинические испытания с участием человека ограничены по времени и не могут в полной мере продемонстрировать эффекты 10–15-летних изменений. Именно поэтому для оценки клинических изделий особую роль играют исследования эксплантированных устройств, в настоящем случае – материал планового репротезирования биопротеза клапана сердца, который способен продемонстрировать реальные отдаленные изменения имплантата в условиях организма [13, 14].

Стоит отметить, что проблема анализа эксплантированных объектов не является уникальной, и ученые-разработчики активно изучают медицинские изделия с целью понимания процессов, которые в них возникают, а также поиска путей улучшения их свойств и увеличения сроков функционирования. Подобные исследования описаны для протезов клапанов сердца [13, 14], стентов [24] и транскатетерных устройств [25],



**Рис. 2.** Результаты микрокомпьютерной томографии: а и б – проекции рентгенологически плотных участков, стрелками указаны крупные участки кальцификации; в – рендеринг участков рентгенологической плотности с визуализацией плотных кальцинированных областей, исходя из диаграммы плотностей (д); г – сегментация кальцинированных элементов, цветами обозначены индивидуальные несвязанные объекты с высокой плотностью; е – гистограмма распределения размеров отдельных частиц-кальцификатов (для удобства визуализации исключены крупные области)

**Fig. 2.** Results of microcomputed tomography: a and б – projections of radiologically dense areas: arrows indicate large areas of calcification; в – rendering of areas of radiographic density with visualization of dense calcified areas based on the density diagram (д); г – segmentation of calcified elements: colors indicate individual unrelated objects with high density; е – size distribution histogram of individual calcification particles (large areas are excluded for visualization convenience)

сосудистых заменителей [26], в результате которых происходят совершенствование и оптимизация подобных изделий. Тем не менее методы, которые применяют исследователи при анализе, не лишены недостатков: субъективность и ограниченность объема исследуемых областей при-

сутца гистологической оценке, неколичественный характер и внешний анализ – макроскопическим описательным методикам.

Инструментом для расширения возможностей постимплантационной оценки медицинских устройств могут стать неразрушающие методы

на основе анализа областей разной рентгенологической плотности – за счет рентгеноскопии или томографии высокого разрешения. Применимость такого подхода продемонстрирована в настоящей работе. Стоит отметить, что данный метод не универсальный и не может заменить описанные выше исследовательские инструменты вследствие своих собственных ограничений – невозможность визуализировать неконтрастные элементы протезов, что особенно актуально для биологических компонентов (створок, облицовки каркаса). Тем не менее мы наглядно продемонстрировали, что возможно не только описательно, но и количественно оценить важную причину развития дисфункции биопротеза – кальцификацию его элементов с расчетом объема вовлеченного в патологический процесс материала.

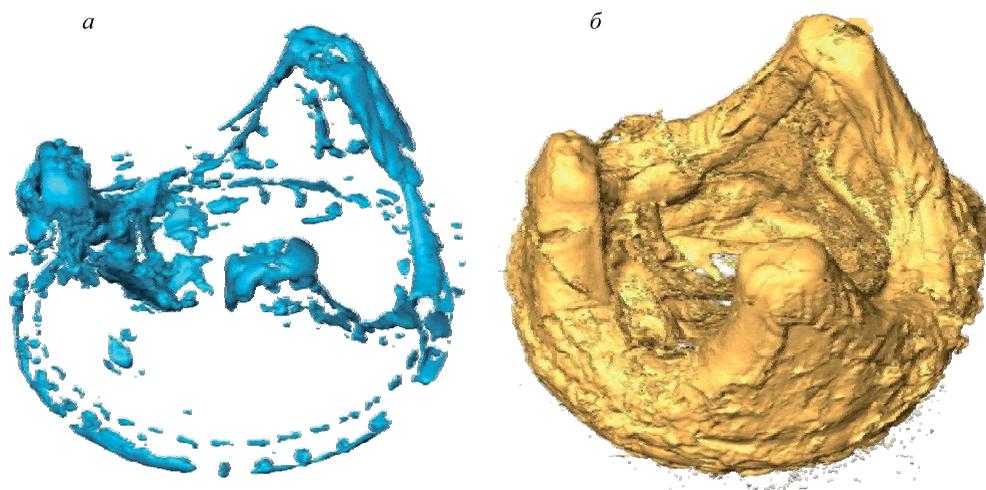
Анализируя непосредственные результаты настоящего исследования, можно сделать несколько выводов. Во-первых, области, имеющие отложения кальция, детектированные с помощью компьютерной микротомографии, ассоциированы с элементами облицовки протеза, которые активно не участвуют в запирающей функции клапана. Рентгенологические проекции (см. рис. 2, а, б) демонстрируют расположение контрастных элементов вокруг комиссуральных стоек протеза. Стоит предполагать, что в основе такой локализации лежит иммунновоспалительный ответ организма, заключающийся в инкапсуляции и/или обызвествлении импланта [26, 27]. Во-вторых, области кальцификации затронули и «скрытые» элементы биопротеза – участки прохождения шовного материала в основании опорного каркаса, которые

при макроописании остаются недоступными для анализа. Предположительно, шовный материал обладает определенной ролью в инициации процессов кальцификации, что подтверждается и рядом собственных данных [28, 29].

Помимо анализа расположения областей патологической кальцификации и количественной их оценки, описанный в работе метод может стать основой для более продвинутых технологий – численного моделирования. Получение высокоточных трехмерных моделей (рис. 3) измененного биопротеза дает возможность исследователям проводить компьютерные расчеты по моделированию его биомеханики в задачах последующей оптимизации или разработки новых устройств. Так, исследуя повторное транскатетерное протезирование (по типу «протез-в-протез») таких дисфункциональных кальцинированных протезов, возможно создавать и тестировать различные формы стентоподобных баллоно- или саморасширяющихся конструкций, анализируя искажение их геометрии в результате имплантации или безопасность бесшовной фиксации.

### Ограничения исследования

В настоящем исследовании продемонстрирован пример качественно-количественного анализа структуры несостоятельного биопротеза клапана сердца с использованием метода компьютерной микротомографии. Безусловно, на основании исследования одного экземпляра протеза невозможно систематизировать данные о причинах и особенностях развития дисфункции



**Рис. 3.** Пример визуализации объемных тел, полученных на основе высокоточной реконструкции срезов компьютерной микротомографии исследованного биопротеза: а – объемный рендеринг только рентгеноплотных областей (кальцификатов); б – то же, для всего протеза

**Fig. 3.** An example of visualization of volumetric bodies obtained on the basis of high-precision reconstruction of computed microtomography sections of the studied bioprosthesis: а – volumetric rendering of only X-ray dense areas (calcifications); б – the same for the entire prosthesis

данных медицинских изделий в целом – определить ключевые паттерны и связанность патологических участков с элементами соединительной ткани, оценить, насколько обнаруженный уровень кальцификации характерен для такого вида биологической ткани. При включении в исследование расширенной выборки образцов данные вопросы могут быть разрешены. Тем не менее мы продемонстрировали, что описанный метод применим, обладает высокой информативностью и является перспективным для визуализации рентгеноконтрастных патологических элементов дисфункционального протеза.

### Заключение

Проведенное исследование показало, что метод компьютерной микротомографии позволяет визуализировать и оценивать рентгеноплотные участки патологически измененных биопротезов клапанов сердца – массивов кальцификатов, в том числе микроразмерных, объемом до 0,5 мм<sup>3</sup>. Подход позволяет установить качественно ассоциацию областей минерализации с другими элементами, оценивать размеры данных областей, а также визуализировать внутреннюю структуру объекта без его разрушения. Такой анализ может стать дополнением для установления причин и объема развившихся патологических изменений в рамках сочетанного исследования эксплантированных биопротезов описательными, гистологическими и рентгенологическими методами и, в конечном итоге, к прикладной реализации их результатов – разработке методик увеличения срока функционирования биопротезов клапанов сердца.

### Список литературы / References

1. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Кудзоева З.Ф., Прянишников В.В., Скопин А.И., Юрлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2018. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2019. 270 с.
2. Bokeriya L.A., Milievskaia E.B., Kudzoeva Z.F., Pryanishnikov V.V., Skopin A.I., Yurlov I.A. Cardiovascular Surgery – 2018. Diseases and congenital abnormalities of circulatory system. Moscow: NMITS-SS-Kh im. A.N. Bakuleva; 2019. 270 p. [In Russian].
3. Барбараш Л.С., Рогулина Н.В., Рутковская Н.В., Овчаренко Е.А. Механизмы развития дисфункций биологических протезов клапанов сердца. *Комплек. пробл. сер. -сосуд. забол.* 2018;7(2):10–24. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-10-24

Barbarash L.S., Rogulina N.V., Rutkovskaya N.V., Ovcharenko E.A. Mechanisms underlying bioprosthetic heart valve dysfunctions. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(2):10–24. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-10-24

3. Глушкова Т.В., Овчаренко Е.А., Рогулина Н.В., Клышников К.Ю., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Дисфункции эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца. *Кардиология*. 2019;59(10):49–59. doi: 10.18087/cardio.2019.10.n327

Glushkova T.V., Ovcharenko E.A., Rogulina N.V., Klyshnikov K.Yu., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash L.S. Dysfunction patterns of epoxy-treated tissue heart valves. *Kardiologiya = Cardiology*. 2019;59(10):49–59. [In Russian]. doi:10.18087/cardio.2019.10.n327

4. Роголевич В.В., Глушкова Т.В., Понасенко А.В., Овчаренко Е.А. Инфекционный эндокардит как причина развития дисфункции клапанов сердца. *Кардиология*. 2019;59(3):68–77. doi: 10.18087/cardio.2019.3.10245

Rogolevich V.V., Glushkova T.V., Ponasenko A.V., Ovcharenko E.A. Infective endocarditis causing native and prosthetic heart valve dysfunction. *Kardiologiya = Cardiology*. 2019;59(3):68–77. [In Russian]. doi:10.18087/cardio.2019.3.10245

5. Рабочая группа по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии (EACTS). Рекомендации ESC/EACTS 2017 по лечению клапанной болезни сердца. *Рос. кардиол. ж.* 2018;23(7):103–155. doi: 10.15829/1560-4071-2018-7-103-155

The task force for the management of valvular heart disease of the european society of cardiology (ESC) and the european association for cardio-thoracic surgery (EACTS) 2017 esc/eacts guidelines for the management of valvular heart disease (text is available in electronic version). *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;(7):103–155. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-7-103-155

6. Ghanbari H., Kidane A.G., Burriesci G., Ramesh B., Darbyshire A., Seifalian A.M. The anti-calcification potential of a silsesquioxane nanocomposite polymer under in vitro conditions: Potential material for synthetic leaflet heart valve. *Acta Biomater*. 2010;6(11):4249–4260. doi: 10.1016/j.actbio.2010.06.015

7. Claiborne T.E., Slepian M.J., Hossainy S., Bluestein D. Polymeric trileaflet prosthetic heart valves: evolution and path to clinical reality. *Expert. Rev. Med. Devices*. 2012;9(6):577–594. doi: 10.1586/erd.12.51

8. Rotman O.M., Kovarovic B., Chiu W.-C., Bianchi M., Marom G., Slepian M.J., Bluestein D. Novel polymeric valve for transcatheter aortic valve replacement applications: *in vitro* hemodynamic study.

*Ann. Biomed. Eng.* 2019;47(1):113–125. doi: 10.1007/s10439-018-02119-7

9. Журавлева И.Ю., Карпова Е.В., Опарина Л.А., Кабос Н., Ксенофонтов А.Л., Журавлева А.С., Ничай Н.Р., Богачев-Прокофьев А.В., Трофимов Б.А., Караськов А.М. Ксеноперикард, консервированный ди- и пентаэпоксидами: молекулярные механизмы сшивки и механические свойства биоматериала. *Патол. кровообращения и кардиохирургия.* 2018;22(3):56–68. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2018-3-56-68>

Zhuravleva I.Yu., Karpova E.V., Oparina L.A., Cabos N., Ksenofontov A.L., Zhuravleva A.S., Nychay N.R., Bogachev-Prokophiev A.V., Trofimov B.A., Karaskov A.M. Bioprosthetic xenopericardium preserved with di- and penta-epoxy compounds: Molecular cross-linking mechanisms, surface features and mechanical properties. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2018;22(3):56–68. [In Russian]. doi: 10.21688/1681-3472-2018-3-56-68

10. Zhuravleva I.Yu., Karpova E.V., Oparina L.A., Poveschenko O.V., Surovtseva M.A., Titov A.T., Ksenofontov A.L., Vasilieva M.B., Kuznetsova E.V., Bogachev-Prokophiev A.V., Trofimov B.A. Cross-linking method using pentaepoxide for improving bovine and porcine bioprosthetic pericardia: A multiparametric assessment study. *Mater. Sci. Eng. C.* 2021;118:111473. doi: 10.1016/j.msec.2020.111473

11. Agathos E.A., Tomos P.I., Kostomitsopoulos N., Koutsoukos P.G. A novel anticalcification treatment strategy for bioprosthetic valves and review of the literature. *J. Card. Surg.* 2019;34(10):895–900. doi: 10.1111/jocs.14151

12. Yu T., Yang W., Zhuang W., Tian Y., Kong Q., Chen X., Li G., Wang Y.A. A bioprosthetic heart valve cross-linked by a non-glutaraldehyde reagent with improved biocompatibility, endothelialization, anti-coagulation and anti-calcification properties. *J. Mater. Chem. B.* 2021;9(19):4031–4038. doi: 10.1039/D1TB00409C

13. Gellis L., Baird C.W., Emani S., Borisuk M., Gauvreau K., Padera R.F., Sanders S.P. Morphologic and histologic findings in bioprosthetic valves explanted from the mitral position in children younger than 5 years of age. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2018;155(2):746–752. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.09.091

14. Lepidi H., Casalta J.-P., Fournier P.-E., Habib G., Collart F., Raoult D. Quantitative histological examination of bioprosthetic heart valves. *Clin. Infect. Dis.* 2006;42(5):590–596. doi: 10.1086/500135

15. Uchasova E., Barbarash O., Rutkovskaya N., Hryachkova O., Gruzdeva O., Ponasenko A., Kondyukova N., Odarenko Y., Barbarash L. Impact of recipient-related factors on structural dysfunction of xenoaortic bioprosthetic heart valves. *Patient Prefer. Adherence.* 2015;9:389–399. doi: 10.2147/PPA.S76001

16. Hamdi S.E., Delis e C., Malvestio J., da Silva N., le Duc A., Beaugrand J. X-ray computed mi-

crotomography and 2D image analysis for morphological characterization of short lignocellulosic fibers raw materials: A benchmark survey. *Compos. Part. A. Appl. Sci. Manuf.* 2015;76:1–9. doi: 10.1016/j.compositesa.2015.04.019

17. Markl D., Zeitler J.A., Rasch C., Michaelson M.H., M ullertz A., Rantanen J., Rades T., B otker J. Analysis of 3D prints by X-ray computed microtomography and terahertz pulsed imaging. *Pharm. Res.* 2017;34(5):1037–1052. doi: 10.1007/s11095-016-2083-1

18. Разина И.С., Семенова С.Г., Саттаров А.Г., Мусин И.Н. Применение микротомографии для исследования новых материалов. Обзор. *Вестн. КГТУ им. А.Н. Туполева.* 2013;16(19):163–169.

Razina I.S., Semenova S.G., Sattarov A.G., Musin I.N. The use of microtomography for the study of new materials. Review. *Vestnik Kazanskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta imeni Andrey Nikolayevicha Tupoleva = Bulletin of the Kazan State Technical University m.a. Andrei Nikolaevich Tupolev.* 2013;16(19):163–169. [In Russian].

19. du Plessis A., Broeckhoven C., Guelpa A., le Roux S.G. Laboratory x-ray micro-computed tomography: a user guideline for biological samples. *Gigascience.* 2017;6(6):1–11. doi: 10.1093/gigascience/gix027

20. O’Sullivan J.D.B., Behnsen J., Starborg T., MacDonald A.S., Phythian-Adams A.T., Else K.J., Cruickshank S.M., Withers P.J. X-ray micro-computed tomography ( CT): an emerging opportunity in parasite imaging. *Parasitology.* 2018;145(7):848–854. doi: 10.1017/S0031182017002074

21. Долгалев А.А., Зеленский В.А., Трубушкина Е.М., Бойко Е.М., Дотдаева К.Р., Аванисян В.М., Куценко А.П., Иванов С.С. Исследование репарации костной ткани с использованием рентгеновской микротомографии при искусственно созданных дефектах передней стенки верхнечелюстной пазухи в эксперименте. *Главный врач Юга России.* 2021;3(78):10–13.

Dolgalev A.A., Zelensky V.A., Trubushkina E.M., Boyko E.M., Dotdaeva K.R., Avanisyan V.M., Kutsenko A.P., Ivanov S.S. Investigation of bone tissue repair using X-ray microtomography in artificially created defects of the anterior wall of the maxillary sinus in an experiment. *Glavnyy vrach Yuga Rossii = Chief physician of the South of Russia.* 2021;3(78):10–13. [In Russian].

22. Micl auş T., Valla V., Koukoura A., Nielsen A.A., Dahlerup B., Tsianos G.-I., Vassiliadis E. Impact of design on medical device safety. *Ther. Innov. Regul. Sci.* 2020;54(4):839–849. doi: 10.1007/s43441-019-00022-4

23. Joung Y.-H. Development of implantable medical devices: from an engineering perspective. *Int. Neurorol. J.* 2013;17(3):98–106. doi: 10.5213/inj.2013.17.3.98

24. Major A., Guidoin R., Soulez G., Gaboury L.A., Cloutier G., Sapoval M., Douville Y., Dionne G., Geelkerken R.H., Petrsek P., Lerouge S. implant degradation and poor healing after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: an analysis of explanted stent-grafts. *J. Endovasc. Ther.* 2006;13(4):457–467. doi: 10.1583/06-1812MR.1
25. Fukuhara S., Brescia A.A., Deeb G.M. Surgical explantation of transcatheter aortic bioprosthesis. *Circulation.* 2020;142(23):2285–2287. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050499
26. Lejay A., Colvard B., Magnus L., Dion D., Georg Y., Papillon J., Thaveau F., Geny B., Swansström L., Heim F., Chakfé N. Explanted vascular and endovascular graft analysis: where do we stand and what should we do? *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2018;55(4):567–576. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.01.022
27. Tod T.J., Gohres R.A., Torky M., Wright G.A., Lamberigts M., Flameng W., Meuris B. Influence of tissue technology on pannus formation on bioprosthetic heart valves. *Cardiovasc. Eng. Technol.* 2021;12(4):418–425. doi: 10.1007/s13239-021-00530-1
28. Кудрявцева Ю.А., Насонова М.В., Акентьева Т.Н., Бурого А.Ю., Журавлева И.Ю. Роль шовного материала в кальцификации кардиоваскулярных биопротезов. *Комплекс. пробл. серд.-сосуд. забол.* 2013;(4):22–27. doi: 10.17802/2306-1278-2013-4-22-27
29. Кудрявцева Ю.А., Шишкова Д.К., Бурого А.Ю., Акентьева Т.Н., Насонова М.В., Акентьева Т.Н., Burago A.Yu., Zhuravleva I.Yu. Role of suture material in calcification of cardiovascular bioprosthesis. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Problems of Cardiovascular Diseases.* 2013;(4):22–27. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2013-4-22-27
29. Акентьева Т.Н., Шишкова Д.К., Бурого А.Ю., Кудрявцева Ю.А. Локальный воспалительный ответ на использование шовного материала в хирургической практике: экспериментальные данные. *Вестн. трансплантол. и искусств. органов.* 2020;22(2):151–157. doi: 10.15825/1995-1191-2020-2-151-157
- Акентьева Т.Н., Шишкова Д.К., Бурого А.Ю., Кудрявцева Ю.А. Local inflammatory response to suture material in surgical practice: experimental data. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2020;22(2):151–157. [In Russian]. doi: 10.15825/1995-1191-2020-2-151-157

#### Сведения об авторах:

**Кирилл Юрьевич Клышников**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3211-1250, e-mail: klyshku@kemcardio.ru  
**Евгений Андреевич Овчаренко**, к.т.н., ORCID: 0000-0001-7477-3979, e-mail: ovchea@kemcardio.ru  
**Татьяна Владимировна Глушкова**, к.б.н., ORCID: 0000-0003-4890-0393, e-mail: glushtv@kemcardio.ru  
**Юлия Александровна Кудрявцева**, д.б.н., ORCID: 0000-0002-6134-7468, e-mail: kudrua@kemcardio.ru  
**Леонид Семенович Барбараш**, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0001-6981-9661, e-mail: director@kemcardio.ru

#### Information about the authors:

**Kirill Yu. Klyshnikov**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3211-1250, e-mail: klyshku@kemcardio.ru  
**Evgeny A. Ovcharenko**, candidate of technical sciences, ORCID 0000-0001-7477-3979, e-mail: ovchea@kemcardio.ru  
**Tatyana V. Glushkova**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-4890-0393, e-mail: glushtv@kemcardio.ru  
**Yulia A. Kudryavtseva**, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-6134-7468, e-mail: kudrua@kemcardio.ru  
**Leonid S. Barbarash**, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-6981-9661, e-mail: director@kemcardio.ru

Поступила в редакцию 06.05.2022  
Принята к публикации 27.06.2022

Received 06.05.2022  
Accepted 27.06.2022

## A prospective study on clinical profile and trend in suicide attempters

R. Jahagirdar

*Zydus Medical College and Hospital, Shri Govind Guru University  
India, 389151, Godhra, Dahod, Gujarat*

### Abstract

There is a high risk of suicidal attempts in patients with psychiatric problems. This risk varies according to the sociodemographic status and clinical presentation. Periodic systematic profiling of suicidal risk factors in developing countries is an established need. **Objectives.** The objective was to study the sociodemographic data, psychiatric disorder, precipitating events, mode of attempt, and intent of attempt in suicide attempted patients. **Material and methods.** During the 1.5 years, 150 referrals were screened for the presence of suicide attempters in consultation-liaison services. Those who fulfilled the criteria for suicide attempters were evaluated by using semistructured pro forma containing sociodemographic data, precipitating events, mode of attempt, psychiatric diagnosis by using ICD-10 and intent of the attempt. **Results.** Adult age, rural background, housewives and students, unemployed, below matriculation educated were more represented in this study. Gender wise more females are represented. More than 80 % of all attempters had a psychiatric disorder. The majority had a precipitating event before the suicide attempt. The most common method of attempt was by use of insecticide poison. Many have moderate intent in the attempt. **Conclusions.** The majority of suicide attempt patients had a mental illness. Early identification and treatment of these disorders would have prevented morbidity and mortality associated with this.

**Key words:** consultation-liaison services, suicide attempt, intent.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Corresponding author:** Jahagirdar R., e-mail: rohanjahagirdar@outlook.com

**Citation:** Jahagirdar R. A prospective study on clinical profile and trend in suicide attempters. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(4):96–101. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220409

## Проспективное исследование клинического профиля и склонностей у лиц, совершивших суицидальную попытку

R. Джахагирдар

*Медицинский колледж и больница Зидус; Университет Шри Говинд Гуру  
Индия, 389151, Годхра, Даход, Гуджарат*

### Резюме

У пациентов с психиатрическими проблемами существует высокий риск суицидальных попыток. Этот риск варьируется в зависимости от социально-демографического статуса и клинической картины. Периодическое систематическое профилирование факторов суицидального риска в развивающихся странах является насущной необходимостью. **Задачи.** Целью исследования было изучение социально-демографических данных, психиатрических расстройств, провоцирующих событий, способа попытки и намерения попытки у пациентов с суицидальными попытками. **Материал и методы.** В течение 1,5 года 150 обращений были проверены на наличие суицидальных попыток в консультативно-междисциплинарной службе. Те, кто соответствовал критериям лиц, с высокой вероятностью совершить попытку самоубийства, были оценены с помощью полуструктурированной анкеты, содержащей социально-демографические данные, события, способ попытки, психиатрический диагноз по МКБ-10 и намерение попытки. **Результаты.** В данном исследовании были обследованы пациенты пожилого

возраста, из сельской местности, домохозяйки и студенты, безработные, с образованием ниже среднего. По гендерному признаку больше представлены женщины. Более 80 % всех совершивших попытку имели психиатрические расстройства. У большинства перед попыткой суицида произошло событие, послужившее поводом для самоубийства. Наиболее распространенным методом попытки было использование инсектицидов в качестве яда. У многих были умеренные намерения попытки суицида. **Выводы.** Большинство пациентов, совершивших попытку самоубийства, страдали психическими заболеваниями. Раннее выявление и лечение этих расстройств позволило бы предотвратить заболеваемость и смертность.

**Ключевые слова:** консультативно-междисциплинарная помощь, попытка самоубийства, намерение.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Джахагирдар Р., e-mail: rohanjahagirdar@outlook.com

**Для цитирования:** Джахагирдар Р. Проспективное исследование клинического профиля и склонностей у лиц, совершивших суицидальную попытку. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2022;42(4):96–101. doi: 10.18699/SSMJ20220409

## Introduction

Suicidal attempts are a challenging public health issue. A high suicide rate in any society is an index of social disorganization. Suicide is a complex, multidimensional phenomenon that has been studied from a philosophical, sociological, and clinical perspective. Suicidal behavior and suicidality can be conceptualized as a continuum ranging from suicidal ideation to suicide attempts and completed suicide. Attempted suicide is defined as a potentially self-injurious action with a nonfatal outcome for which there is evidence, either explicit or implicit that the individual intended to kill himself or herself. The action may or may not result in injuries. The majority of suicides (85 %) in the world occur in low- and middle-income countries. Over 100,000 people die by suicide in India every year. The National Crime Records Bureau's report on the number of suicides in the country is to be believed, during the five years (2016–2020), increased to 11.3 per 100 000 population in 2020 from 10.3 in 2016). The highest incidents of 19,909 suicides were reported in Maharashtra followed by 16,883 suicides in Tamil Nadu and 14,578 suicides in Madhya Pradesh accounting for 13.0, 11.0 and 9.5 % respectively of total suicides in 2020 [1–4].

Suicide attempts range from 10 to 40 times and are more frequent than completed suicide. In a large WHO multicenter study on incidences of attempted suicide in Europe it was found that the highest frequencies were among young adults between 24 and 34 years. In India, suicide attempts are more common in females, the majority were Hindus, married, and the suicide rate is three times higher in rural areas than the overall national rate. The majority were staying in a nuclear family and they were unemployed [1, 5–9]. Poisoning (36.6 %), hanging (32.1 %), and self-immolation (7.9 %) were the common methods used to commit suicide and

poisoning is the commonest mode of the attempt by the Indian population [9, 10].

In India and elsewhere, acts of suicide are heterogeneous concerning the level of suicide intent. Signs and symptoms that indicate suicide risk may be displayed for weeks before high-intent acts are committed, and strategies that seek to identify individuals at risk (e.g., depression screening) [6, 7] may be required. Low-intent acts of suicide may happen quickly, which leaves little time for risk recognition. One strategy for reducing suicidal behavior is to reduce access to methods of suicide [8].

Suicide intent is a complicated construct that comprises 2 major elements: 1) the level of planning and forethought preceding an act of suicide (objective planning), and 2) the intended outcome and perceived lethality of the act (perceived intent) [10–12]. Although objective planning and perceived intent are related variables, they are not redundant. For example, less-planned acts of suicide may be accompanied by high perceived intent, as documented in a case series of individuals in London who attempted suicide by jumping in front of a railway train. Interviews with survivors of the attempts determined that the acts were preceded by little planning yet there was a high perceived intent to die. It has been argued that the study of planning in particular can inform suicide prevention policy. Supporting this viewpoint, an investigation of suicide in India showed less-planned suicides were especially likely to be carried out by individuals who ingested pesticides stored in the home, which suggests that measures to restrict home storage of pesticides in India may have the largest effect on suicides carried out impulsively. The primary purpose of our study was to identify correlates of the level of intent of suicide attempts among individuals who lived in rural areas of India and attempted suicide. We also sought to examine correlates of planning and perceived intent among

individuals who lived in rural India and attempted suicide.

**Material and methods**

This investigation was a prospective study and was carried out for 1.5 years. It was carried out in Dr. Vithalrao Vikhe Patil Foundation’s Medical College and Hospital (Ahmednagar, India) from January 2015 to June 2016. All the referred cases are initially evaluated by a senior resident and subsequently reviewed by a consultant psychiatrist. The cases are evaluated for psychiatric illness and diagnoses are made as per the ICD-10 and appropriate treatment plans are formulated and carried out (WHO 1992) [12]. The semi-structured pro forma was made to document the information regarding sociodemographic data, source of referral, diagnosis of the physical condition, assessment of intent of the attempt, the reason for psychiatry referrals, psychiatric diagnosis, and management done.

The specialized semi-structured pro forma was made for patients who were admitted with deliberate self-harm. This pro forma contained the documentation of a sociodemographic profile, a detailed psychiatric evaluation for psychiatric illness, immediate precipitating event before self-harm (within a week), the method used, family history of psychiatric disorders including suicide or deliberate self-harm, current mental status examination, etc. Daily all the referrals were screened for the presence of any case with suicide attempters and this specialized semistructured pro forma was applied to gain more information related to suicide attempters.

After the initial evaluation, these patients were subsequently followed up in the in-patient setting till they are physically stable. After this, depending on the mental status examination and risk of future attempt, these patients are either transferred to the psychiatry ward or are followed up in psychiatry OPD. Psychiatry management usually involves treatment of axis I and axis II diagnosis either by pharmacotherapy or psychotherapy or both. The degree of suicide intent was assessed using total scores on the Beck Suicide Intent Scale (SIS). Terciles were used on total scores to divide case patients into subgroups according to low intent (SIS < 10, n = 85, 31 %), intermediate intent (SIS 10–15, n = 98, 35 %), and high intent (SIS > 15, n = 94, 34 %). Terciles were also used to divide case patients into 3 levels of objective planning (< 3, 3–6, > 6) and into 3 levels of perceived intent (< 7, 7–10, > 10).

**Results**

During the study period (2012–2014) of 2 years duration, we totally received a referral of 150 cases

from various departments for evaluation of attempted suicide and self or brought by relatives. The majority of the study sample was not referred by various professionals (40 patients).

Sociodemographic details are displayed in Table 1. The mean age at suicide attempt was 26.5 years (standard deviation 11.6), with a range of 10–60 years.

When the subjects were assessed for psychiatric illness, 70 % of them were diagnosed to have some psychiatric disorder, with emotionally unstable/impulsive personality traits/disorder (51 %) being the most common and next to that were depression-related disorders and other psychotic-related disorders (Table 2).

The most common method of self-harm was the consumption of pesticide poisoning (46 %) followed

*Table 1. Sociodemographic data*

Variable	n	%
Age		
10–20	36	24.0
21–30	39	26.0
31–40	57	38.0
41–50	18	12.0
Gender:		
Male	57	38.0
Female	93	62.0
Education:		
Below 10th class	57	38.0
10th class and above	93	62.0
Marital status:		
Married	84	56.0
Unmarried	60	40.0
Divorced	6	4.0
Family Status:		
Nuclear	15	10.0
Joint	72	48.0
Extended	63	42.0
Occupation:		0.0
Student	38	25.3
Housewife	48	32.0
Labourer	36	24.0
Teacher	6	4.0
Professional	7	4.7
Farmer	15	10.0
Religion:		
Hindu	136	90.7
Muslim	8	5.3
Christian	6	4.0
Residence:		
Rural	114	76.0
Urban	36	24.0
Past history of suicide attempts	51	34.0

**Table 2. Clinical features**

Provisional/current psychiatric diagnosis	n	%
Impulsive/emotionally unstable personality traits or disorder	51	34.0
Depression (unipolar/bipolar disorder)	36	24.0
Schizophrenia and other psychotic disorders	18	12.0
Adjustment disorder	18	12.0
Intentional self-injury	12	8.0
Other psychiatric disorder	15	10.0

by the use of sleeping pills consumption (39 %), and the hanging method (21 %) (Table 3). Use of poisoning was more in the female gender (65 % for females and 35 % for males).

Further analysis showed that 51 % of individuals having the intent to commit suicide is moderate only. Nearly one-fourth (25 %) had high intent, one-fifth (21 %) had low intent to commit suicide with a casual parasuicidal attempt.

## Discussion

The study obtained data on the sociodemographic and clinical profile of subjects with suicide attempters presenting to a tertiary care hospital and referred to psychiatry consultation-liaison services for psychiatric evaluation. The sociodemographic profile of our sample was similar to that in other studies from India [3]. Majority of our sample comprised adults (mean age 28.5 years) suggesting that they constitute a vulnerable group. This observation is identical to previous literature from India and the West [13–15]. There are reports of both male and female predominance in suicide attempters in hospital-based studies. The gap between male and female suicide rates in India is relatively small and our study also shows similar findings [14]. However, this is at variance with Western literature wherein the majority of attempters were females [15]. However, in Indian studies, it is common to find a higher proportion of attempters being married, as observed in this study. A considerable proportion of attempters had Life Events related to relationships and marriage. Similar results are shared by the multinational study by Fleischmann et al. in which subjects from an Indian center who attempted suicide/indulged in self-harm were more frequently married than single [16]. In India, the joint family concept still exists and people are living in joint rather than in the nuclear family setups. The fact that predominant cases were from rural backgrounds also perhaps reflects the enmeshment living relations with relatives and neighbors which makes them an early presentation to our department. Though another

**Table 3. Mode of attempt**

Mode of attempt	n	%
Poison consumption	46	30.7
Sleeping pills	39	26.0
Hanging	21	14.0
Fall from height	12	8.0
Cut throat	7	4.7
Drowning	8	5.3
Self-immolation	6	4.0
Facing opposite to moving vehicle	6	4.0
Forced starvation	4	2.7

pragmatic reason for the predominance of rural subjects could be accessibility to the hospital leading to greater treatment-seeking behavior.

The common method employed to execute self-harm was insecticide poisoning. Similar findings have been reported from elsewhere in India and other low- and middle-income countries [14–16]. Unrestricted availability of organophosphorus poisons in Indian households for agricultural purposes is the probable cause. Easy availability of sleeping pills from pharmacies without a prescription from doctors. Restriction of access to the methods of suicide has received some attention as a possible way of preventing suicidal death. However, it has been observed in an Indian study that when the use of pesticides was restricted, the mode of suicide changed while the total number of suicides remained static. Nevertheless, as poisoning was the most common method of suicide attempt, and pesticides were used most frequently, restricting the availability of organophosphorus compounds, banning the more toxic ones, as well as efforts to decrease the period between the ingestion and initiation of treatment by having poisoning treatment facilities in primary healthcare centers, may help prevent or lower the rate of suicidal attempts [17].

Siwach and Gupta reported marital disharmony, economic hardships, and scolding/disagreement with other family members as the major precipitating factors [16]. Interpersonal problems and academic-related problems found in our study are in line with the same.

A variation in the type and frequency of the psychiatric disorders is noted in suicide attempters in India, although depressive disorders are common [14–16]. In this study, the diagnosis of emotionally unstable/impulsive personality traits/disorders being commonest constituting 34 % subjects nearly matches the existing literature in the world. Patients with a mood disorder were more vulnerable than others considering planned attempts of high potential, even though most of them used chemical methods. It is to be noted that 82 % of our subjects had a diagnosable

psychiatric illness, but most of them had not sought treatment for the same (70 %). This implies that there is an urgent need to promote education regarding the nature of psychiatric disorders and their treatability across the community to allow their early detection and timely treatment thereby minimizing suicide attempts. Stigma reduction programs, effective skills on the part of primary care and family physicians for identification and management of potential suicidal persons, coverage of unreached areas in terms of better accessibility of mental healthcare should be promoted. Suicide prevention must form an integral part of community-based mental healthcare activities. The commonest site for treatment being sought was medicine and surgery where they land up with various complications related to suicide attempters. So consultation-liaison services are very important in these departments and timely referral will prevent them from a subsequent suicide attempt, its related morbidity and mortality.

## Conclusions

The young age group represents the most vulnerable group nearly more than three fourth in need. Four-fifth of the patients were diagnosed with psychiatric illness at presentation, which clearly argues for the need of early, prompt diagnosis and treatment of such cases to prevent such attempts. Public education for early identification and help-seeking for mental disorders, awareness regarding this in the healthcare staff, and facilities for the management of common mental disorders in rural and urban areas would probably help.

## References

1. World report on violence and health. Eds. E.G. Krug., L. Dahlborg, J.A. Mercy, A.B. Zwi, R. Lozano. Geneva: WHO, 2002. 368 p.
2. Rawat S., Rajkumari S., Joshi P.C., Khan M.A., Saraswathy K.N. Who dies and who survives? Investigating the difference between suicide decedents and suicide attempters. *Egypt J. Forensic. Sci.* 2019;9:10. doi: 10.1186/s41935-019-0115-9
3. Accidental deaths and suicides in India. National Crime Records Bureau. Ministry of Home Affairs: 2020. Available at: [https://ncrb.gov.in/sites/default/files/ads2020\\_Chapter-2-Suicides.pdf](https://ncrb.gov.in/sites/default/files/ads2020_Chapter-2-Suicides.pdf)
4. Suresh Kumar P.N. An analysis of suicide attempters versus completers in Kerala. *Indian J. Psychiatry.* 2004;46:144–149.
5. Behere P.B., Chowdhury D., Behere A.P., Yadav R. Psychosocial aspects of suicide in largest industry of farmers in Vidarbha Region of Maharashtra. *Ind. Psychiatry J.* 2021;30(1):10–14. doi: 10.4103/0972-6748.328781
6. Joseph A., Abraham S., Muliylil J.P., George K., Prasad J., Minz S., Abraham V.J., Jacob K.S. Evaluation of suicide rates in rural India using verbal autopsies. 1994–9. *BMJ.* 2003;326:1121–1122. doi: 10.1136/bmj.326.7399.1121
7. Das P.P., Grover S., Avasthi A., Chakrabarti S., Malhotra S., Kumar S. Intentional self-harm seen in psychiatric referrals in a tertiary care hospital. *Indian J. Psychiatry.* 2008;50:187–191. doi: 10.4103/0019-5545.43633
8. Gajalakshmi V., Peto R. Suicide rate in Tamil Nadu, South India: Verbal autopsy of 39,000 deaths in 1997–98. *Int. J. Epidemiol.* 2007;36:203–207. doi: 10.1093/ije/dyl308
9. Varghese P., Erickson T.B. Pesticide poisoning among children in India: the need for an urgent solution. *Glob. Pediatr. Health.* 2022;9:2333794X221086577. doi: 10.1177/2333794X221086577
10. Srivastava M.K., Sahoo R.N., Ghotekar L.H., Dutta S., Danabalan M., Dutta T.K., Das A.K. Risk factors associated with attempted suicide: A case control study. *Indian J. Psychiatry.* 2004;46:33–38.
11. Chavan B.S., Singh P.G., Kaur J., Kochar R. Psychological autopsy of 101 suicide cases from north-west region of India. *Indian J. Psychiatry.* 2008;50:34–38. doi: 10.4103/0019-5545.39757
12. World Health Organization. The ICD-10 Classification of mental and behaviour disorders – clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: WHO; 1992. 248 p.
13. Chaudhari V.A., Das S., Sahu S.K., Devnath G.P., Chandra A. Epidemio-toxicological profile and reasons for fatal suicidal poisoning: A record-based study in South India. *J. Family Med. Prim. Care.* 2022;11(2):547–552. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_1171\_21
14. Gunnell D.J., Peters T.J., Kammerling R.M., Brooks J. Relation between parasuicide, suicide, psychiatric admissions, and socio-economic deprivation. *BMJ.* 1995;311:226–230. doi: 10.1136/bmj.311.6999.226
15. Dennis M., Wakefield P., Molloy C., Andrews H., Friedman T. Self-harm in depressed older people: A comparison of social factors, life events and symptoms. *Br. J. Psychiatry.* 2005;186:538–539. doi: 10.1192/bjp.186.6.538
16. Siwach S.B., Gupta A. The profile of acute poisonings in Harayana-Rohtak Study. *J. Assoc. Physicians. India.* 1995;43:756–759.
17. Moges A., Solomon T., Lemma K. Socio-demographic characteristics, clinical profile and prevalence of existing mental illness among suicide attempters attending emergency services at two hospitals in Hawassa city, South Ethiopia: a cross-sectional study. *Int. J. Ment. Health Syst.* 2017;11:32. doi: 10.1186/s13033-017-0136-4
18. Fehling K.B., Selby E.A. Suicide in DSM-5: Current evidence for the proposed suicide behavior disorder and other possible improvements. *Front. Psychiatry.* 2021;11:499980. doi: 10.3389/fpsyt.2020.499980

**Information about the author:**

**Rohan Jahagirdar**, ORCID: 0000-0001-8287-9562, e-mail: rohanjahagirdar@outlook.com

**Информация об авторе:**

**Рохан Джахагирдар**, ORCID: 0000-0001-8287-9562, e-mail: rohanjahagirdar@outlook.com

*Поступила в редакцию 04.04.2022*

*После доработки 18.05.2022*

*Принята к публикации 17.06.2022*

*Received 04.04.2022*

*Revision received 18.05.2022*

*Accepted 17.06.2022*

## Метаболические изменения у людей пожилого возраста с саркопенией

Т.А. Ахмедов, У.Р. Сагинбаев, С.А. Рукавишникова

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии  
197110, Санкт-Петербург, просп. Динамо, 3

### Резюме

Саркопения – распространенное заболевание, развивающееся у людей старшего возраста – представляет собой потерю мышечной силы и массы и связана с неблагоприятными последствиями для здоровья. В связи с влиянием саркопении на качество жизни, инвалидизацию и смертность необходима большая осведомленность для правильной идентификации этого состояния и его биологических иммуноэндокринных маркеров. Целью исследования явилось изучение особенностей метаболизма при саркопении у лиц пожилого возраста на молекулярном, клеточном и организменном уровне. **Материал и методы.** В исследование включено 402 человека пожилого возраста (199 мужчин и 203 женщины, средний возраст  $68,9 \pm 1,2$  года), разделенных на три группы в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии и саркопении. Состояние жировой и мышечной ткани изучали при помощи антропометрических измерений, биоимпедансо- и динамометрии. **Результаты и их обсуждение.** Выявлено достоверное повышение напряженности в энергетическом обмене у лиц с артериальной гипертензией и отсутствием саркопении, выразившееся в повышении содержания АДФ, которого, однако, оказалось недостаточно для поддержания соотношения АТФ/АДФ на должном уровне. У пациентов с артериальной гипертензией и саркопенией наблюдался выраженный дефицит АТФ и АДФ и их соотношения. Наличием энергодефицита можно объяснить и наблюдаемое повышение активности лактатдегидрогеназы у больных артериальной гипертензией для компенсации энергетической недостаточности путем усиления процессов гликолиза. Однако при присоединении саркопении этот саногенетический компенсаторный механизм уже не работал. **Заключение.** Дисфункция жировой ткани у лиц с артериальной гипертензией предшествует развитию саркопении, при этом наблюдается повышение напряженности энергетического обмена, выражающееся в увеличении содержания АДФ, а при присоединении саркопении наблюдается выявленный дефицит как АТФ, так и АДФ.

**Ключевые слова:** саркопения, пожилой возраст, метаболизм, липидный обмен.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Сагинбаев У.Р., e-mail: starosta-mpf@mail.ru

**Для цитирования:** Ахмедов Т.А., Сагинбаев У.Р., Рукавишникова С.А. Метаболические изменения у людей пожилого возраста с саркопенией. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(4):102–106. doi: 10.18699/SSMJ202204010

## Metabolic changes in elderly people with sarcopenia

T.A. Akhmedov, U.R. Saginbaev, S.A. Rukavishnikova

St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology  
197110, St. Petersburg, Dynamo ave., 3

### Abstract

Sarcopenia is a special condition that develops in older people. Sarcopenia represents a loss of muscle strength and mass in the elderly and is a common disease and is also associated with several adverse health effects. Due to the impact of sarcopenia on quality of life, disability and mortality, greater awareness is needed to correctly identify this condition

and in particular its biological immunoendocrine markers. The purpose of the study was to study the characteristics of metabolism in sarcopenia in elderly people at the molecular, cellular and organizational levels. **Material and methods.** The study included 402 elderly people (199 men and 203 women, average age  $68.9 \pm 1.2$  years), who are divided into three groups depending on the presence or absence of arterial hypertension and sarcopenia. The state of adipose and muscle tissue was studied using anthropometric measurements, bioimpedansometry and dynamometry. **Results and discussion.** The present study revealed a significant increase in energy exchange tension in patients with arterial hypertension, expressed in the increase in ADP content, but it was not enough to maintain the ATP/ADP ratio at the proper level. In patients with arterial hypertension and sarcopenia, a pronounced deficiency in ATP and ADP content, as well as ATP/ADP ratio was observed. The energy deficiency can also be explained by increase in lactate dehydrogenase activity in patients with arterial hypertension to compensate for energy deficiency by enhancing glycolysis processes. However, when sarcopenia was attached, this sanogenetic compensatory mechanism no longer worked. **Conclusions.** Dysfunction of adipose tissue in patients with arterial hypertension precedes the development of sarcopenia, while there is an increase in tension in energy exchange, expressed in elevation of ADP content, but when sarcopenia joins, there is a pronounced deficiency in both ATP and ADP content, as well as ATP/ADP ratio.

**Key words:** sarcopenia, elderly age, metabolism, lipid metabolism.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Saginbaev U.R., e-mail: starosta-mpf@mail.ru

**Citation:** Akhmedov T.A., Saginbaev U.R., Rukavishnikova S.A. Metabolic changes in elderly people with sarcopenia. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(4):102–106. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ202204010

## Введение

Ограничение передвижения является признанным и наиболее информативным маркером старения [1]. Изменения в системе локомоции опосредуются взаимодействиями между костной, мышечной и жировой тканями и, соответственно, сигнальными молекулами, которые ими продуцируются, адипокинами, миокинами и остеокинами [2]. Биологическим и клиническим примером такого рода взаимодействий является новая болезнь, присущая старению, – саркопение, особое состояние, развивающееся у людей старшего возраста и представляющее собой потерю мышечной силы и массы [3]. Саркопение является распространенным заболеванием у пожилых людей, связана с неблагоприятными последствиями для здоровья [4]. В связи с влиянием саркопении на качество жизни, инвалидизацию и смертность необходима большая осведомленность для правильной идентификации этого состояния и его биологических иммуноэндокринных маркеров [5].

В основе состояния саркопении лежат количественные и качественные потери скелетной мускулатуры, опосредованные микроокружением, т.е. потерями костной и окружающей жировой тканей [6]. Эти аспекты следует учитывать при разработке и тестировании биологических основ профилактических и терапевтических вмешательств.

Цель исследования – изучить особенности метаболизма при саркопении у лиц пожилого возраста на молекулярном, клеточном и организменном уровне.

## Материал и методы

В исследование было включено 402 человека пожилого возраста (199 мужчин и 203 женщины) для углубленного биogerонтологического исследования методом случайного набора. Все люди имели возраст от 65 до 74 лет (средний  $68,9 \pm 1,2$  года). Обследованных разделили на три группы в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии и саркопении (табл. 1). Состояние жировой и мышечной ткани изучали при помощи антропометрических измерений, биоимпедансо- и динамометрии.

Проведено измерение роста и массы тела, а также расчет индекса массы тела (ИМТ):

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}.$$

Физическую работоспособность оценивали с помощью теста скорости походки (6-минутный тест скорости ходьбы). Мышечную силу оценивали по силе захвата руки с помощью динамометра ДК-100 (АО Нижнетагильский медико-инструментальный завод). Участникам было предложено держать динамометр в доминирующей руке, согнув локоть под углом  $90^\circ$ , а предплечье параллельно полу, мышечную силу определяли по лучшей из трех испытаний.

Для оценки состава тела использовали анализатор импеданса MTZ-35 (Bio-Logic Science Instruments, США). Измерения проводили в положении лежа. Электроды помещали на руку, запястье, ногу и лодыжку; определяли жировую и тощую массу, а также сопротивление. Индексы жировой и тощей массы, массы скелетных мышц (определенной с помощью уравнения Janssen et

Таблица 1. Характеристика групп обследованных

Table 1. Characteristics of the examined groups

Показатель	Группа пациентов		
	без артериальной гипертензии и саркопении (контрольная группа) (n = 112)	с артериальной гипертензией без саркопении (n = 116)	с артериальной гипертензией и саркопенией (n = 174)
Возраст, лет	69,0 ± 1,3	69,1 ± 1,1	69,1 ± 1,1
Количество мужчин, n (%)	52 (46,4 %)	55 (47,4 %)	92 (52,9 %)
Количество женщин, n (%)	60 (53,6 %)	61 (52,6 %)	82 (47,1 %)

al., рекомендованного Европейской рабочей группой по саркопении у пожилых людей (EWGSOP2 [7]) рассчитывали как отношение соответствующих величин к квадрату роста человека. Согласно диагностическим критериям, установленным EWGSOP2, саркопения диагностировалась при наличии низкой мышечной массы (индекс массы скелетных мышц  $\leq 7$  кг/м<sup>2</sup> у мужчин и  $\leq 5,5$  кг/м<sup>2</sup> у женщин) и низкой мышечной силы (сила захвата руки  $< 27$  кг у мужчин и  $< 16$  кг у женщин) [1].

Содержание АТФ и АДФ определяли энзиматическим методом [8], активность лактатдегидрогеназы – прямым пируватным методом на автоматическом биохимическом анализаторе Architect (Abbott Laboratories, США).

Артериальную жесткость оценивали по скорости распространения пульсовой волны путем синхронной регистрации сфигмограмм сонной, лучевой и бедренной артерий, измерение включало оценку времени прохода пульсовой волны по анализируемому сегменту сосуда и расстояния между точками регистрации пульсовой волны (система EPIQ CVx, Philips, США).

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение ( $M$ ), ошибку среднего арифметического значения ( $m$ ), и представляли в виде  $M \pm m$ . Различия между группами оценивали с

помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ . Связь между различными признаками в исследуемой выборке определялась с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ ).

### Результаты и их обсуждение

В табл. 2 представлена характеристика жировой ткани обследованных, подтверждающая приведенные в научной литературе сведения о наличии дисфункции жировой ткани у пожилых людей с артериальной гипертензией, которая не только проявляется биохимическими изменениями, но и реализуется в виде достоверного увеличения подкожного и висцерального жира и общей массы жира. При присоединении саркопении данные эффекты сохраняются и отчасти усиливаются (доля жира значительно больше, чем у больных только артериальной гипертензией) (см. табл. 2), что обусловлено закономерной потерей объема мышц и снижением мышечной массы в результате ее прогрессирования.

Этими фактами можно объяснить выявленные у обследованных нарушения показателей энергетического обмена (табл. 3), который, согласно современным представлениям, является

Таблица 2. Состав тела у людей пожилого возраста с наличием или отсутствием артериальной гипертензии и саркопении

Table 2. Body composition in elderly people with or without hypertension and sarcopenia

Показатель	Группа пациентов		
	без артериальной гипертензии и саркопении (контрольная группа) (n = 112)	с артериальной гипертензией без саркопении (n = 116)	с артериальной гипертензией и саркопенией (n = 174)
Масса жира, кг	18,3 ± 0,6	27,1 ± 0,5*	26,9 ± 0,6*
Доля жира, %	27,5 ± 0,04	30,9 ± 0,03*	33,8 ± 0,08*.#
Подкожный жир, см <sup>2</sup>	209,5 ± 4,3	252,4 ± 2,6*	250,0 ± 4,2*
Висцеральный жир, см <sup>2</sup>	46,0 ± 0,5	63,6 ± 3,3*	60,9 ± 5,1*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,3 ± 1,4	32,0 ± 0,5*	30,0 ± 0,1*

**Примечание.** Обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей: \* – лиц контрольной группы, # – пациентов с артериальной гипертензией без саркопении.

**Таблица 3.** Содержание АТФ и АДФ, активность лактатдегидрогеназы в сыворотке крови и показатели мышечной функции у людей пожилого возраста с наличием или отсутствием артериальной гипертензии и саркопении

**Table 3.** ATP and ADP content in blood serum, lactate dehydrogenase activity and indicators of muscle function in elderly people with or without arterial hypertension and sarcopenia

Показатель	Группа пациентов		
	без артериальной гипертензии и саркопении (контрольная группа) (n = 112)	с артериальной гипертензией без саркопении (n = 116)	с артериальной гипертензией и саркопенией (n = 174)
Содержание АТФ, мкмоль/л	294,2 ± 6,7	170,8 ± 6,4*	26,3 ± 1,9*.#
Содержание АДФ, мкмоль/л	25,3 ± 1,3	51,2 ± 0,5*	12,2 ± 1,6*.#
Соотношение АТФ/АДФ	12,1 ± 0,2	3,5 ± 0,2*	2,1 ± 0,3*.#
Активность лактатдегидрогеназы, ЕД/л	366,4 ± 9,9 ЕД/л	459,3 ± 8,2*	312,1 ± 8,4*
Скорость походки, м/с	0,9 ± 0,06	0,8 ± 0,04	0,6 ± 0,01*.#
Мышечная сила, кг			
Женщины	21,4 ± 0,4	17,4 ± 0,3*	12,2 ± 0,6*.#
Мужчины	32,6 ± 0,8	26,5 ± 0,4*	19,0 ± 0,7*.#

**Примечание.** Обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей: \* – лиц контрольной группы, # – пациентов с артериальной гипертензией без саркопении.

совокупностью реакций окисления, протекающих во всех живых клетках, и обеспечивает организм энергией в доступной для использования форме – АТФ. Трудности адаптации пожилых людей к различным стрессорам могут быть обусловлены нарушениями в энергетическом обмене организма.

Выявлено достоверное повышение напряженности в энергетическом обмене у лиц с артериальной гипертензией и отсутствием саркопении, выразившееся в повышении содержания АДФ, которого, однако, оказалось недостаточно для поддержания соотношения АТФ/АДФ на долж-

ном уровне. У пациентов с артериальной гипертензией и саркопенией наблюдался выраженный дефицит АТФ и АДФ и их соотношения. Наличие энергодифицита можно объяснить и наблюдаемое повышение активности лактатдегидрогеназы у больных артериальной гипертензией для компенсации энергетической недостаточности путем усиления процессов гликолиза. Однако при присоединении саркопении этот саногенетический компенсаторный механизм уже не работал (см. табл. 3). Очевидно, для пожилых пациентов с артериальной гипертензией характерно состояние гиперметаболизма, которое при наличии

**Таблица 4.** Результаты биоимпедансметрии у людей пожилого возраста с наличием или отсутствием артериальной гипертензии и саркопении

**Table 4.** Results of bioimpedancemetry in elderly people with or without arterial hypertension and sarcopenia

Показатель	Группа пациентов		
	без артериальной гипертензии и саркопении (контрольная группа)	с артериальной гипертензией без саркопении	с артериальной гипертензией и саркопенией
Индекс жировой массы, кг/м <sup>2</sup>			
Женщины	10,1 ± 1,5	13,3 ± 0,7*	13,5 ± 1,4*
Мужчины	8,1 ± 0,8	11,4 ± 1,1*	11,7 ± 1,2*
Индекс тощей массы, кг/м <sup>2</sup>			
Женщины	15,2 ± 1,2	13,2 ± 1,0*	9,7 ± 0,3*.#
Мужчины	17,2 ± 1,2	15,1 ± 1,3*	11,3 ± 1,1*.#
Индекс массы скелетных мышц, кг/м <sup>2</sup>			
Женщины	9,2 ± 0,2	6,4 ± 0,4*	4,9 ± 0,2*.#
Мужчины	9,7 ± 0,5	7,1 ± 0,4*	5,5 ± 0,3*.#

**Примечание.** Обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей: \* – лиц контрольной группы, # – пациентов с артериальной гипертензией без саркопении.

саркопении конвертируется в состояние гипометаболизма, что приводит к депрессии системы саногенеза.

При анализе мышечной функции выяснилось, что скорость походки у пациентов с артериальной гипертензией и саркопенией на 33 и 25 % меньше, чем у лиц контрольной группы и больных артериальной гипертензией без саркопении соответственно (см. табл. 3). Мышечная сила как у мужчин, так и у женщин с артериальной гипертензией значимо снижена, комбинация артериальной гипертензии с саркопенией сопровождалась еще более выраженным уменьшением показателя (см. табл. 3). Таким образом, уже на стадии поражения сердечно-сосудистой системы создаются условия, которые реализуются в поражении мышц в виде динапении [9]. В дальнейшем это объясняет прогрессирование патологического процесса до уровня саркопении, что подтверждают результаты биоимпедансметрии (табл. 4).

### Заключение

Дисфункция жировой ткани у лиц с артериальной гипертензией предшествует развитию саркопении, при этом наблюдается повышение напряженности энергетического обмена, выражающееся в увеличении содержания АДФ, а при присоединении саркопении наблюдается выявленный дефицит как АТФ, так и АДФ.

### Список литературы/ References

1. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyere O., Cederholm T., Cooper C., Landi F., Roland Y., Sayer A.A., ... Writing Group for the Euro-

pean Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169

2. Armitage J., Holmes M.V., Preiss D. Cholesterol ester transfer protein inhibition for preventing cardiovascular events: JACC review topic of the week. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;73:477–487. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.072

3. Liao X., Wu M., Hao Y., Deng H. Exploring the preventive effect and mechanism of senile sarcopenia based on “Gut-Muscle Axis”. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2020;8:590869. doi: 10.3389/fbioe.2020.590869

4. Feike Y., Liu Z., Chen W. Advances in research on pharmacotherapy of sarcopenia. *Aging Med.* 2021;4(3):221–233. doi: 10.1002/agm2.12168

5. Stefan R.J. Interleukin-6 family cytokines. *Cold Spring Harb. Perspect Biol.* 2018;10(2): 028415. doi: 10.1101/cshperspect.a028415

6. Kim J.K., Bae M.N., Lee K.B., Hong S.G. Identification of patients with sarcopenia using gait parameters based on inertial sensors. *Sensors*. 2021;21(5):1786. doi: 10.3390/s21051786

7. Janssen I., Heymsfield S.B., Baumgartner R.N., Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J. Appl. Physiol.* 2000;89:465–471.

8. Lamprecht W., Stein P. Creatine phosphate. In: *Methods of Enzymatic Analysis*. Ed. H-U. Bergmeyer. New York: Academic Press, 1965. 610.

9. Kim J.K., Bae M.N., Lee K.B., Hong S.G. Identification of patients with sarcopenia using gait parameters based on inertial sensors. *Sensors*. 2021;21(5):1786. doi: 10.3390/s21051786

### Сведения об авторах:

Тимур Артыкович Ахмедов, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3105-4322, e-mail: timaxm@mail.ru

Урал Ринатович Сагинбаев, к.б.н., ORCID: 0000-0001-9709-1882, e-mail: starosta-mpf@mail.ru

Светлана Александровна Рукавишникова, д.б.н., ORCID: 0000-0002-8161-2425, e-mail: kdlib2@yandex.ru

### Information about the authors:

Timur A. Akhmedov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3105-4322, e-mail: timaxm@mail.ru

Ural R. Saginbaev, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-9709-1882, e-mail: starosta-mpf@mail.ru

Svetlana A. Rukavishnikova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8161-2425, e-mail: kdlib2@yandex.ru

Поступила в редакцию 12.05.2022

После доработки 26.06.2022

Принята к публикации 05.07.2022

Received 12.05.2022

Revision received 26.06.2022

Accepted 05.07.2022

## Компьютерная томография в оценке переломов костей таза у пациентов с сочетанными травмами

Г.Ш. Гасымзаде

*Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева  
Республика Азербайджан, AZ1012, г. Баку, Тбилисский просп., 3165*

### Резюме

До настоящего времени смертность от сложной травмы таза остается высокой. Диагностическая визуализация играет ведущую роль в лечении переломов таза, а качество изображения помогает снизить смертность пациентов от таких травм. Цель исследования заключалась в оценке значимости компьютерной томографии (КТ) с трехмерной реконструкцией в диагностике переломов костей таза. **Методы.** В течение 36-месячного периода обследовано 76 пациентов обоего пола (54 мужчины (71,0 %) и 22 женщины (29,0 %)). Для оценки характера переломов таза использовалась система классификации Янга–Берджесса. Использован спиральный компьютерный томограф Aquilion 16 Model TSX-101A (Toshiba, Япония). Все пациенты сканированы в положении лежа на спине с избеганием движения во время осмотра. Сканирование начинали с вершины гребня подвздошной кости и продолжали через уровень седалищных бугров. Толщина среза и шаг томографии 10 мм, подача стола 15 мм за оборот трубки, питч 1,5:1, время сканирования 20–30 с. **Результаты.** Средний возраст пациентов равнялся  $35,2 \pm 1,77$  года. Наибольшую долю (86,9 %) составил дорожный травматизм: дорожно-транспортные происшествия – 30,3 %, столкновение с пешеходом – 32,9 %, аварии с участием мотоциклистов и велосипедистов – 23,7 %, падение с высоты – 13,1 % пациентов. Рентгенография тазовых органов диагностировала перелом крестца у 33 (43,4 %) больных. Переднезаднее сдавление (АС) зафиксировано в 9,2 % случаев, из них АС-I – в 7,89 %, АС-II – в 1,31 %. Латеральное сдавление отмечено у 73,68 % больных: LC-I – 57,89 %, LC-II – 10,53 %, LC-III – 5,26 %. Вертикальный сдвиг и смешанная механическая травма выявлены в 7,89 и 7,89 % случаев соответственно, неклассифицированный перелом – в 1,31 % случаев. Переломы тазового кольца были связаны с переломами крестца (69 (90,8 %) пациентов) и вертлужной впадины (63 (82,9 %)), не связаны – у 6 (7,9 %) пациентов. **Заключение.** При сочетанных травмах чаще встречались боковые компрессионные травмы таза, которые в сравнении с традиционными рентгенограммами статистически значимо распознавались на КТ-изображениях ( $p < 0,001$ ), подтверждая тот факт, что переломы таза чаще встречаются при боковых компрессионных травмах, чем при переднезадних. Для полной оценки тазового кольца, помимо обзора таза, необходимо выполнение КТ латеральной части крестца.

**Ключевые слова:** травма, таз, перелом костей, спиральная компьютерная томография, крестец, вертлужная впадина.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Гасымзаде Г.Ш., e-mail: dr.gasimzade@mail.ru

**Для цитирования:** Гасымзаде Г.Ш. Компьютерная томография в оценке переломов костей таза у пациентов с сочетанными травмами. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2022;42(4):107–113. doi: 10.18699/SSMJ202204011

## Computed tomography in the assessment of pelvic bone fractures in patients with combined injuries

G.Sh. Gasimzade

*Azerbaijan State Institute for Postgraduate Medical Education n.a. A. Aliyev  
Republic of Azerbaijan, AZ1012, Baku, Tbilisi ave., 3165*

## Abstract

To date, mortality from a complex pelvic injury remains high. It is noted that the total mortality from pelvic injury is 4.7 %. It is recognized that diagnostic imaging plays a leading role in the treatment of pelvic fractures, and image quality helps to reduce the morbidity and mortality of patients with injuries. The aim of the study was to evaluate the role of CT with three-dimensional reconstruction in the diagnosis of pelvic bone fractures. **Material and methods.** During the 36-month period, 76 patients of both sexes (54 (71.0 %) men and 22 (29.0 %) women) were examined. The Young–Burgess classification system was used to assess the nature of pelvic fractures. A spiral computed tomograph Aquilion 16 Model TSX-101A (Toshiba, Japan) was used. All patients are scanned in a supine position with no movement during the examination. The scan was started from the top of the iliac crest and continued through the level of the sciatic tubercles. The thickness of the cut and the step of the tomography is 10 mm, the table feed is 15 mm per tube revolution, the pitch is 1.5:1, the scanning time is 20–30 seconds. **Results.** The average age of the patients was  $35.2 \pm 1.77$  years. The largest share was road injuries – 86.9 %: road accidents – 30.3 %, collisions with a pedestrian – 32.9 %, motorcycle and bicycle accidents – 23.7 %, falling from a height – 13.1 % of patients. Pelvic organ radiography diagnosed a sacral fracture in 33 (43.4 %) patients. Anteroposterior compression (AS) was recorded in 9.2 % of cases, of which AS-I in 7.89 %, AS-II – 1.31 %. Lateral compression was observed in 73.68 % of cases: LC-I – 57.89 %, LC-II – 10.53 %, LC-III – 5.26 %. Vertical shift and mixed mechanical injury were detected in 7.89 and in 7.89 % of cases, respectively. The unclassified fracture was detected in 1.31 % of cases. Pelvic ring fractures were associated with sacral fractures (69 (90.8 %) patients) and with acetabular fractures (63 (82.9 %) cases), in 6 (7.9 %) patients – not associated. **Conclusions.** In combined injuries, lateral compression injuries of the pelvis were more common, which, in comparison with traditional radiographs, were statistically significantly recognized on CT images ( $p < 0.001$ ), which confirmed the fact that pelvic fractures are more common in lateral compression injuries than in anteroposterior injuries. For a complete assessment of the pelvic ring, in addition to the pelvic view, a CT scan of the lateral part of the sacrum is required.

**Key words:** trauma, pelvis, bone fracture, spiral computed tomography, sacrum, acetabulum.

**Conflict of interests.** The author declares no conflict of interest.

**Correspondence author:** Gasymzade G.Sh., e-mail: dr.gasimzade@mail.ru

**Citation:** Gasimzade G.Sh. Computed tomography in the assessment of pelvic bone fractures in patients with combined injuries. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(4):107–113. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ202204011

## Введение

Травмы, за последние несколько лет ставшие одной из ведущих причин заболеваемости и смертности человечества, представляют собой важную проблему. В мире каждая десятая смерть у мужчин и женщин происходит из-за травм, что делает их шестой по значимости причиной смерти и пятой по значимости причиной инвалидности [1]. До настоящего времени летальность от сложной травмы таза остается высокой, составляя 4,7 % [2].

У пациентов с сочетанной травмой частой их причиной является перелом костей таза, который встречается примерно в 20 % случаев множественных травм, а уровень смертности при нестабильности гемодинамики достигает 20 %. Общая смертность от переломов таза колеблется от 5 до 16 %, частота нестабильных переломов таза составляет около 8 % [3]. Переломы переднего тазового кольца часто связаны с сопутствующими поражениями заднего тазового кольца, которые, по данным литературы, выявляются у 54–97 % пациентов [4].

Признано, что диагностическая визуализация играет ведущую роль в лечении переломов таза,

а качество изображения помогает снизить заболеваемость и смертность пациентов с травмами. Обычная рентгенологическая визуализация нередко пропускает переломы заднего тазового кольца, что может повлиять на лечебную тактику [5]. В дополнение к первичной рентгенографии компьютерная томография (КТ) может обеспечить улучшенное разрешение и облегчить обнаружение небольших переломов. Для уменьшения количества пропущенных случаев повреждения тазового кольца рекомендуется использовать полное обследование и КТ, которая обычно проводится при первичной оценке пациентов с травмами таза. Считается, что в исследовании таза наиболее информативна мультиспиральная КТ [6]. В случае перелома переднего тазового кольца КТ рекомендуется для оценки заднего тазового кольца [5].

Переломы тазового кольца являются потенциально серьезными травмами с риском значительного кровотечения и осложнений. Они обычно возникают в результате травмы с высокой кинетической энергией и могут вызывать опасные для жизни кровотечения из забрюшинных артерий. Помимо кровеносных сосудов, повреждаются

почки, печень, селезенка, органы мочевой системы и др. [7]. Поэтому важное значение имеет стратегия обследования.

Несмотря на успехи, достигнутые в неотложной помощи травмированного пациента, смертные случаи нередки, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований. Цель исследования заключалась в оценке роли КТ с трехмерной реконструкцией в диагностике переломов костей таза.

### Материал и методы

С 2016 по 2018 г. проведена КТ и изучены медицинские карты пациентов с переломами костей таза при сочетании с переломами и вывихами конечностей. В течение 36-месячного периода обследовано 76 пациентов обоего пола (54 мужчины (71,0 %) и 22 женщины (29,0 %)). Критериями включения в исследование были травматические переломы тазового кольца, критериями исключения – беременность, возраст моложе 18 лет, перенесенный сердечный приступ. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Все пациенты прошли обзорную рентгенографию на аппарате Plessart Model DXB-0324CS-A (Digital Radiography System) (Toshiba, Япония). Для оценки характера переломов таза использовалась система классификации Янга–Берджесса [8]. Латеральная компрессия III типа, переднезадняя компрессия II и III типов, вертикальный сдвиг и переломы комбинированного типа были определены как нестабильные, остальные варианты – как стабильные. КТ выполнялась с использованием спирального компьютерного томографа Aquilion 16 Model TSX -101A (Toshiba).

Все пациенты сканированы в положении лежа на спине с избеганием движения во время осмотра. Сканирование начинали с вершины гребня подвздошной кости и продолжали через уровень седалищных бугров. Толщина среза и шаг томографии 10 мм, подача стола 15 мм за оборот трубки, питч 1,5:1, время сканирования 20–30 с.

Для сравнения и статистической оценки различий между группами использованы методы дискриминантного анализа, рассчитывали  $\chi^2$ -критерий Пирсона, отношение шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (ДИ).

### Результаты и их обсуждение

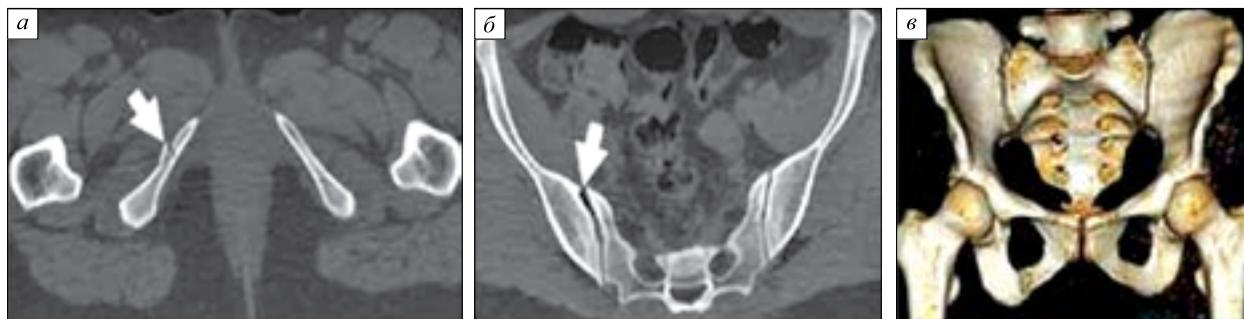
Возраст пациентов колебался от 18 до 66 лет ( $35,2 \pm 1,77$  года), распределение было следующим: 18–20 лет – 11 (14,5 %) человек, 21–30 лет – 24 (31,6 %), 31–40 лет – 17 (22,4 %), 41–50 лет – 13 (17,1 %), 51–66 лет – 11 (14,5 %) пациентов. Наибольшую долю (86,9 %, 66 человек) составил дорожный травматизм: дорожно-транспортные происшествия – 30,3 % (23 пациента), столкновение с пешеходом – 32,9 % (25 человек), аварии с участием мотоциклистов и велосипедистов – 23,7 % ( $n = 18$ ), падение с высоты – 13,1 % ( $n = 10$ ). Рентгенография тазовых органов диагностировала перелом крестца у 33 (43,4 %) пациентов. Распределение больных с диагностированными с помощью КТ и рентгенографии переломами тазового кольца представлено в таблице.

Как следует из таблицы, чаще отмечались изолированные разрывы симфизарных связок. Статистически значимых различий между традиционной рентгенографией и КТ при выявлении сдавления таза в переднезаднем направлении не отмечалось. Повреждения латеральной

*Распределение пациентов с переломами костей таза по классификации Янга–Берджесса ( $n = 76$ )*

*Distribution of patients with pelvic bone fractures according to the Young–Burgess classification ( $n = 76$ )*

Тип перелома	Подтип	КТ		Рентген		$\chi^2$	$p$	ОШ (95 % ДИ)	$p$
		$n$	%	$n$	%				
Переднезаднее сдавление (AC)	AC-I	6	7,89	4	5,26	0,428	0,513	1,54 (0,42 – 5,70)	0,516
	AC-II	1	1,31	1	1,31	0,507	0,477	1,00 (0,06 – 16,28)	1,000
	AC-III	0	0	0	0				
	Всего	7	9,20	5	6,58	0,362	0,547	1,44 (0,44 – 4,76)	0,549
Латеральное сдавление (LC)	LC-I	44	57,89	28	36,84	6,756	0,009	2,36 (1,23– 4,52)	0,010
	LC-II	8	10,52	4	5,26	1,448	0,229	2,12 (0,61 – 7,36)	0,238
	LC-III	4	5,26	0	0	4,108	0,043		
	Всего	56	73,68	32	42,10	15,545	0,001	3,85 (1,94 – 7,63)	0,001
Вертикальный сдвиг		6	7,89	4	5,26	0,428	0,513	1,54 (0,42 – 5,70)	0,516
Смешанная механическая травма		6	7,89	2	2,63	1,188	0,276	3,17 (0,62 – 16,24)	0,166
Неклассифицированный		1	1,31	0	0	1,007	0,316		
Всего		76	100	43	56,58	42,151	0,001		



**Рис. 1.** Компьютерные томограммы костей таза, переломы подтипа LC-I. Перелом ветвей седалищной кости, перелом вертлужной впадины, перелом крестца и разрыв крестцово-подвздошного сочленения справа (стрелки): а, б — аксиальная проекция; в — трехмерная реконструкция изображения

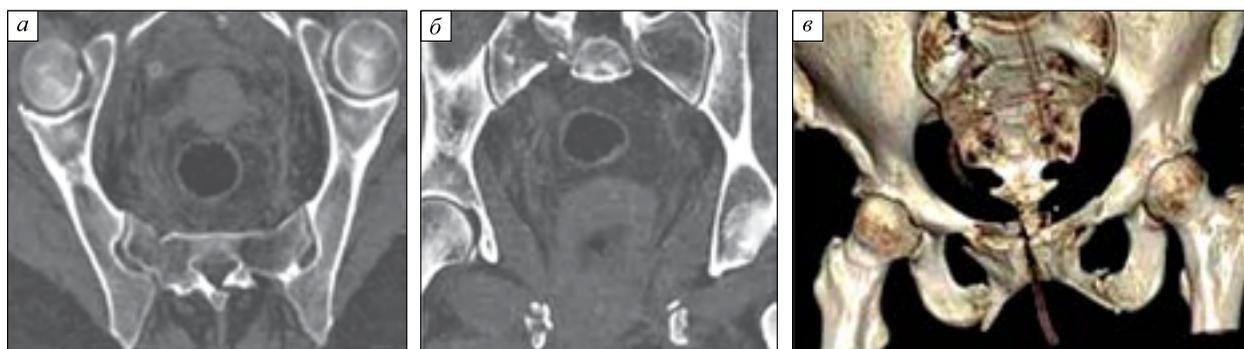
**Fig. 1.** Computer tomograms of pelvic bones, fractures of LC-I subtype. Fracture of the branches of the sciatic bone, fracture of the acetabulum, fracture of the sacrum and rupture of the sacroiliac joint on the right (arrows): а, б – axial projection; в – three-dimensional reconstruction of the image

компрессии с помощью КТ обнаруживались на 42,9 % ( $p < 0,001$ ) чаще, чем при традиционной рентгенографии (см. таблицу), в особенности это касалось переломов ветвей с ипсилатеральными переломами крестцовых крыльев (подтип LC-I) ( $p < 0,01$ ). Из 44 пациентов с подтипом LC-I переломы ветвей седалищных костей выявлялись у 19, переломы вертлужной впадины (внутренняя стенка и центральный вывих бедра) – у 16, ипсилатеральный перелом крестца – у 9 пациентов (рис. 1).

Из 8 пациентов с подтипом LC-II один имел горизонтальный перелом ветвей седалищных/лонных костей, один – перелом внутренней стенки вертлужной впадины, один – центральный вывих бедра соответственно, двое – перелом боковых масс крестца (рис. 2). Из четырех пациентов с латеральным сдавлением подтипа LC-III у двоих найден горизонтальный перелом, у одного – перелом внутренней стенки вертлужной впа-

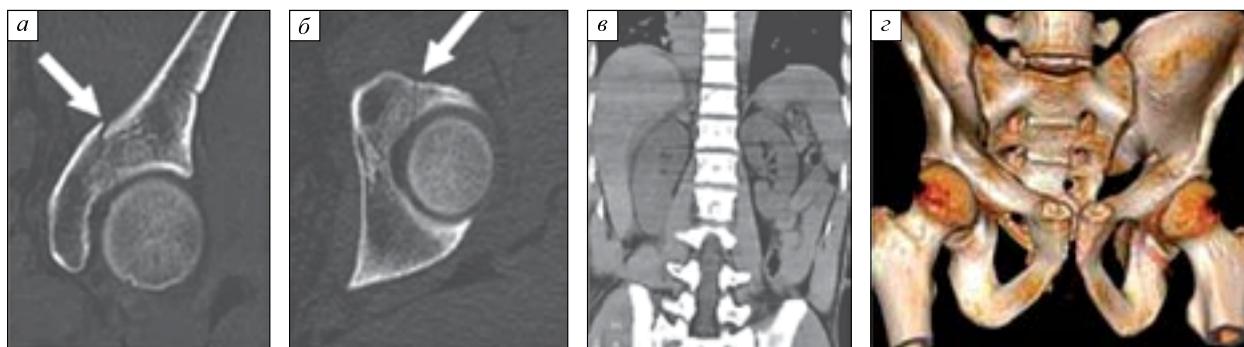
дины, еще у одного – центральный вывих бедра и перелом боковых масс крестца (рис. 3).

Из шести пациентов с переднезадним сдавлением подтипа AC-I трое имели вертикальный перелом ветвей седалищных костей, трое – перелом передней и задней колонны вертлужной впадины. У пациента с подтипом AC-II наблюдались перелом передней и задней колонны вертлужной впадины и расхождение крестцово-подвздошного сочленения в передних отделах. Из шести больных с вертикальным сдвигом у двоих выявлены вертикальный перелом ветвей седалищных костей и перелом крестца, у двоих – перелом крыши вертлужной впадины, вертикальный перелом крестца и вертикальное смещение крестцово-подвздошного сочленения, у двоих – вертикальный перелом крылатой кости и перелом крестца. Из шести пациентов со смешанным повреждением у двоих обнаружен вертикальный перелом ветвей седалищных костей, боковых масс крест-



**Рис. 2.** Компьютерные томограммы костей таза, переломы подтипа LC-II. Перелом обеих лонных и седалищных костей, перелом внутренней стенки вертлужной впадины: а — аксиальная проекция; б — фронтальная проекция; в — трехмерная реконструкция изображения

**Fig. 2.** Computer tomograms of pelvic bones, fractures of LC-II subtype. Fracture of both pubic and sciatic bones, fracture of the inner wall of the acetabulum: а – axial projection; б – frontal projection; в – three-dimensional reconstruction of the image



**Рис. 3.** Компьютерные томограммы костей таза, переломы подтипа LC-III: а, в — фронтальная проекция; б — аксиальная проекция; з — трехмерная реконструкция изображения у пациента с политравмой. Определяется перелом вертлужной впадины с незначительным смещением отломков, вывих и перелом бедра

**Fig. 3.** Computer tomograms of pelvic bones, fractures of LC-III subtype: а, в — frontal projection; б — axial projection; з — three-dimensional reconstruction of the image in a patient with polytrauma. A fracture of the acetabulum with a slight displacement of fragments, dislocation and fracture of the hip is determined

ца с расхождением крестцово-подвздошного сочленения, у троих — переломы передней колонны вертлужной впадины с расхождением в боковых отделах крестцово-подвздошного сочленения и косой перелом крыла подвздошной кости, у одного — горизонтальный перелом ветвей лонных костей с вертикальным смещением крестцово-подвздошного сочленения и медиальным смещением тазового кольца.

Таким образом, в нашем исследовании переломы тазового кольца у 69 (90,8 %) и 63 (82,9 %) пациентов были связаны с переломами крестца и вертлужной впадины соответственно, не связаны — у 6 (7,9 %) человек.

Из-за внутренней структурной и механической целостности тазового кольца таз представляет собой очень стабильную структуру. Переломы таза чаще всего возникают в условиях сильнодействующей травмы и, как правило, связаны с дополнительными переломами или травмами других частей тела. В данном случае мы наблюдали переломы и вывихи конечностей. Травмы от сильных ударов чаще всего сопровождаются дорожно-транспортными происшествиями, например, столкновения транспортных средств друг с другом или с пешеходом, или падения со значительной высоты. По результатам настоящего исследования в результате дорожно-транспортных происшествий травма таза произошла в 86,9 % случаев.

Кости таза, состоящие из подвздошной кости (крыльев подвздошной кости), седалищной кости и лобка, образуют анатомическое кольцо с крестцом. Из-за силы, необходимой для разрушения этого кольца, перелом одной части таза часто сопровождается переломом или повреждением свя-

зок или структур внутри или за пределами таза [9].

При оценке переломов костей таза мы использовали классификацию Янга–Берджесса, наиболее часто применяемую при оценке повреждений тазового кольца и чрезвычайно полезную для руководства первоначальным лечением [8]. Она различает различные травмы тазового кольца механистически, при этом типичные характеры переломов коррелируют с направлением приложенного удара во время травмы. Классификация Янга–Берджесса описывает три вида повреждений: переднезадние компрессионные (АС), боковые компрессионные (LC) и вертикальные сдвиговые (VS). В первом случае связочные структуры разрушаются от переднего к заднему направлению (повреждение связок лобкового симфиза). При этом происходит разрыв связок тазового дна, т.е. крестцово-остистых и крестцово-бугристых связок, и нарушение заднего крестцово-подвздошного комплекса.

По степени развития травмы тазового кольца типа АС делятся на 3 подтипа. Травмы АС-I определяются нарушением только связок и обычно вызываются изолированным разрывом связок. Травмы АС-II определяются как разрушение связок симфиза и тазового дна (крестцово-остистые и крестцово-бугристые связки). На рентгенограммах это проявляется в расширении связок более чем на 2,5 см. Боковые компрессионные травмы (переломы) чаще встречаются при боковых компрессионных повреждениях, чем при переднезадних компрессионных травмах. Эти переломы ветвей обычно сопровождаются переломами крыльев крестца или крыла подвздошной кости [10].

Травмы подтипа LC-I представляют собой переломы ветвей с ипсилатеральными переломами крестцового крыла, возникающие в результате бокового удара по задней поверхности таза, LC-II – результаты бокового компрессионного повреждения с направленной вперед силой, LC-III – ипсилатеральное разрушение латеральной компрессионной травмы I или II типа с поражением типа контралатеральной внешней ротации, напоминающее травму типа AC [9]. При вертикальном сдвиге крыло подвздошной кости сдвинуто вверх относительно крестца с разрывом связок симфиза, тазового дна и сильного заднего крестцово-подвздошного комплекса [10, 11].

Многими исследователями отмечается важность использования КТ в обследовании первичных пациентов с повреждением таза и сочетанной травмой [12, 13]. Для обследования мы применили спиральную КТ и считаем, что после первоначальной простой рентгенографии для точной оценки перелома костей таза требуется КТ. В настоящее время КТ – это метод выбора для точного изображения сложных переломов вертлужной впадины и тазового кольца [10, 11].

Использование спиральной КТ с трехмерной реконструкцией при травмах таза позволило получить четкое представление о состоянии костей таза, лучше оценить вертлужную впадину, крестцовые переломы, определить протяженность травмы и оценить сложные переломы костей таза.

## Заключение

При сочетанных травмах чаще встречались боковые компрессионные травмы таза, которые в сравнении с традиционными рентгенограммами лучше распознавались на КТ-изображениях ( $p < 0,001$ ), подтверждая тот факт, что переломы таза чаще встречаются при боковых компрессионных травмах, чем при переднезадних. Для полной оценки тазового кольца, помимо обзора таза, необходимо выполнение КТ латеральной части крестца.

## Список литературы / References

1. Балицкая Н.В. Мультиспиральная компьютерная томография как метод лучевой диагностики травм таза. *Сиб. мед. ж. (Иркутск)*. 2012;108(1):16–21.

Balitskaya N.V. Multislice computer tomography as the method of beam diagnostics of the traumas of the pelvis. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2012;108(1):16–21. [In Russian].

2. Abdelrahman H., El-Menyar A., Keil H., Alhammoud A., Ghouri S.I., Babikir E., Asim M., Muenz-

berg M., Al-Thani H. Patterns, management, and outcomes of traumatic pelvic fracture: insights from a multicenter study. *J. Orthop. Surg. Res.* 2020;15(1):249. doi: 10.1186/s13018-020-01772-w

3. Vaidya R., Scott A.N., Tonnos F., Hudson I., Martin A.J., Sethi A. Patients with pelvic fractures from blunt trauma. What is the cause of mortality and when? *Am. J. Surg.* 2016;211(3): 495–500. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.08.038

4. Nüchtern J.V., Hartel M.J., Henes F.O., Groth M., Jauch S.Y., Haegele J., Briem D., Hoffmann M., Lehmann W., Rueger J.M., Großterlinden L.G. Significance of clinical examination, CT and MRI scan in the diagnosis of posterior pelvic ring fractures. *Injury*. 2015;46(2):315–319. doi: 10.1016/j.injury.2014.10.050

5. Schicho A., Schmidt S.A., Seeber K., Oliver A., Richter P.H., Gebhard F. Pelvic X-ray misses out on detecting sacral fractures in the elderly - Importance of CT imaging in blunt pelvic trauma. *Injury*. 2016;47(3):707–710. doi: 10.1016/j.injury.2016.01.027

6. Касумов Н.А., Вердиев В.Г., Ибрагимов Ф.И. Современные принципы диагностики и лечения больных с тяжелыми сочетанными травмами и политравмами *Вестн. хирургии Казахстана*. 2015;2(43):24–29.

Kasumov N.A., Verdiev V.G., Ibragimov F.I. Modern principles of diagnosis and treatment of patients with severe concomitant injuries and polytraumas. *Vestnik khirurgii Kazakhstana = Bulletin of Surgery in Kazakhstan*. 2015;2(43):24–29. [In Russian].

7. Leach S.E.T., Skiadas V., Lord C.E., Purohit N. Pelvic fractures: experience of pelvic ring fractures at a major trauma centre. *Clin. Radiol.* 2019;74(8):P649. E19–649. doi: 10.1016/j.crad.2019.04.020

8. Burgess A.R., Eastridge B.J., Young J.W.R., Ellison T.S., Ellison P.S.Jr, Poka A., Bathon G.H., Brumback R.J. Pelvic ring disruptions: effective classification system and treatment protocols. *J. Trauma*. 1990;30(7):848–856.

9. Lewallen L.W., McIntosh A.L., Sems S.A. Pediatric pelvic ring injuries. *Orthopedics*. 2018;41(5):e701–e704. doi: 10.3928/01477447-20180806-03

10. Abdel-Galeel A.A., Dawood M.F., El-Barbary A.A., El-Ashwah M.M. Role of multidetector computed tomography with three dimension reconstruction in evaluation of pelvic fractures. *Med. J. Cairo Univ.* 2019;87(5):3015–3019. doi: 10.21608/mjcu.2019.59353

11. Fu C.Y., Teng L.H., Liao C.H., Hsu Y.P., Wang S.Y., Kuo L.W., Yuan K.C. The diminishing role of pelvic stability evaluation in the era of computed tomographic scanning. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(16):e3421. doi:10.1097/MD.0000000000003421

12. Чикаев В.Ф., Закиров Р.И., Зайдуллин Д.Г., Ильин Р.О., Файзрахманова Г.М. Особенности диагностики и лечения сочетанного повреждения

таза и живота в неотложной травматологии. *Казан. мед. ж.* 2016;97(6):837–841. doi: 10.17750/KMJ2016-837

Chikaev V.F., Zakirov R.I., Zajdullin D.G., П'ин R.O., Fajzrakhmanova G.M. Diagnostic and treatment features of concomitant injuries of pelvis and abdomen in the emergency traumatology. *Kazan-skiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal.*

2016;97(6):837–841. [In Russian]. doi: 10.17750/KMJ2016-837

13. Banierink H., ten Duis K., de Vries R., Wendt K., Heineman E., Reininga I., IJpma F. Pelvic ring injury in the elderly: Fragile patients with substantial mortality rates and long-term physical impairment. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216809. doi: 10.1371/journal.pone.0216809

#### **Сведения об авторе:**

**Говхар Шаин-кызы Гасымзаде**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4355-9926, e-mail: dr.gasimzade@mail.ru

#### **Information about the author:**

**Govkhar Shahin-kyzy Gasimzade**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4355-9926, e-mail: dr.gasimzade@mail.ru

*Поступила в редакцию 25.03.2022*

*После доработки 16.06.2022*

*Принята к публикации 25.06.2022*

*Received 25.03.2022*

*Revision received 16.06.2022*

*Accepted 25.06.2022*

## Содержание кадмия и свинца в твердой и мелкодисперсной фазах снега и волосах населения Горного Алтая

Е.А. Чанчаева, В.С. Лапин

*Горно-Алтайский государственный университет  
649000, г. Горно-Алтайск, ул. Ленкина, 1*

### Резюме

Для создания систематизированной базы данных о присутствии металлов в окружающей среде и организме человека необходимо проводить локальные исследования в разных регионах Российской Федерации. Комплексный анализ содержания кадмия и свинца в разных ценоотических звеньях, включая организм человека, в Республике Алтай не проводился. Цель исследования – выявить уровень накопления свинца и кадмия в твердой и мелкодисперсной фазах снега и волосах населения Горно-Алтайска. **Материал и методы.** Атомно-абсорбционным методом оценивали содержание свинца и кадмия в снеговом осадке, снеговой воде и в волосах населения Горно-Алтайска. Образцы снега взяты в районах десяти центральных угольных котельных, образцы волос – у 122 добровольцев, постоянно проживающих в городе. **Результаты.** Концентрация металлов в снеговой воде превышала предельно допустимые концентрации: по кадмию (0,004–0,008 мг/кг) – в 3,8–8,2 раза, по свинцу (0,008–0,469 мг/кг) – в 2–15,6 раза. В твердых фазах снега содержание металлов было больше допустимого уровня примерно в 3 раза. Среднее значение концентрации кадмия в волосах населения составило 0,16 мг/кг, что не превышало общероссийский референсный показатель (0,25 мг/кг), доля превышения среди населения составила 6,5 %. Содержание свинца (3,18 мг/кг) примерно соответствовало общероссийским значениям (3,0 мг/кг), превышение выявлено у 43 % населения. **Заключение.** В результате широкого использования твердого топлива увеличивается присутствие кадмия и свинца в окружающей среде, что подтверждается накоплением этих металлов в снеговом покрове и аккумулярованием анализируемых микроэлементов в волосах населения Горно-Алтайска.

**Ключевые слова:** кадмий, свинец, снег, волосы, Горно-Алтайск.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Чанчаева Е.А., e-mail: chan.73@mail.ru

**Для цитирования:** Чанчаева Е.А., Лапин В.С. Содержание кадмия и свинца в твердой и мелкодисперсной фазах снега и волосах населения Горного Алтая. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(4):114–120. doi: 10.18699/SSMJ202204012

## The concentration of cadmium and lead in the solid and finely dispersed phases of snow and hair of the population of Gorny Altai

Е.А. Chanchaeva, V.S. Lapin

*Gorno-Altai State University  
649000, Gorno-Altai, Lenkin str., 1*

### Abstract

To create a systematic database on the presence of metals in the environment and the human body, it is necessary to conduct local studies in different regions of the Russian Federation. A comprehensive analysis of the content of cadmium and lead in different coenotic links, including the human body, has not been carried out in the Altai Republic. The aim of the study was to reveal the level of lead and cadmium accumulation in the solid and finely dispersed phases of snow

and hair of the population of Gorno-Altai. **Material and methods.** The content of lead and cadmium in the snow and hair of the population of Gorno-Altai was estimated by the atomic absorption method. Snow samples were taken in the areas of 10 central coal boilers, hair samples were taken from 122 volunteers permanently residing in the city. **Results.** The concentration of metals in snow water exceeded the maximum allowable concentrations: for cadmium (0.004–0.008 mg/kg) by 3.8–8.2 times; for lead (0.008–0.469 mg/kg) by 2–15.6 times. In the solid phases of snow, the content of metals exceeded the permissible level by about 3 times. The average value of the concentration of cadmium in the hair of the population was 0.16 mg/kg, which did not exceed the all-Russian reference value (0.25 mg/kg), the proportion of excess among the population was 6.5 %. The lead content (3.18 mg/kg) approximately corresponded to the all-Russian values (3.0 mg/kg), the excess was found among 43 % of the population. **Conclusion.** As a result of the widespread use of solid fuels, the presence of cadmium and lead in the environment increases, which is confirmed by the accumulation of these metals in the snow cover and the accumulation of the analyzed microelements in the hair of the population of Gorno-Altai.

**Key words:** cadmium, lead, snow, hair, Gorno-Altai.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Chanchaeva E.A., e-mail: chan.73@mail.ru

**Citation:** Chanchaeva E.A., Lapin V.S. The concentration of cadmium and lead in the solid and finely dispersed phases of snow and hair of the population of Gorny Altai. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(4):114–120. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ202204012

## Введение

Антропогенная деятельность приводит к существенным трансформациям в окружающей среде по многим металлам, в сорбционной цепи миграция этих веществ через различные звенья аэриобиогеоценоза замыкается на уровне накопления в различных тканях животных и человека [1]. Кадмий и свинец относятся к числу металлов первого класса токсичности. Их широкое распространение в окружающей среде объясняется выбросами от сжигания жидкого и твердого топлива [2, 3], бытовых отходов [4], от продуктов износа автомобильного транспорта [5], строительных и электробытовых материалов [6, 7]. Указанные источники выбросов кадмия и свинца универсальны как для больших, так и для малых городов, поэтому необходима локальная оценка их присутствия в окружающей среде всех субъектов Российской Федерации. Картирование данных регионов России позволит систематизировать результаты исследований и провести обобщенный анализ степени экологических рисков.

О присутствии металлов в окружающей среде можно судить по их содержанию в природных адсорбентах, например в снеговом покрове, при этом анализу подвергают снеговой осадок (твердая фаза) и снеготалую воду (мелкодисперсная фаза).

Накопление микроэлементов в организме человека во многих исследованиях определяют по их содержанию в волосах. Такие исследования проводятся во многих регионах России. Так, концентрация кадмия и свинца в волосах населения составляет: в Оренбургской области – 0,097

и 1,17 мг/кг [8], в Ханты-Мансийском автономном округе – 0,05 и 1,04 мг/кг [1], в Московской области – 0,034 и 1,04 мг/кг [9], в Кемеровской области – 0,09 и 2,09 мг/кг [10], в Томской области – 0,13 и 1,91 мг/кг [10] соответственно. Для создания систематизированной базы данных о присутствии металлов в окружающей среде и организме человека необходимо проводить локальные исследования в разных регионах Российской Федерации. Комплексный анализ содержания кадмия и свинца в разных ценологических звеньях, включая организм человека, в Республике Алтай не проводился.

Цель исследования – выявить уровень накопления свинца и кадмия в твердой и мелкодисперсной фазах снега и волосах населения Горно-Алтайска.

## Материал и методы

В долине р. Маймы, где расположен Горно-Алтайск, метеорологический показатель самоочищения атмосферы свидетельствует о процессах, способствующих накоплению примесей в атмосфере. Это обусловлено особенностями горного рельефа, котловинообразным расширением долины и незначительными перепадами высот при существенной повторяемости антициклональной погоды. Общая площадь города составляет 95,5 км<sup>2</sup>, при этом промышленная и демографическая (64,5 тыс.) нагрузка низкая. Для обследуемого полигона актуальна проблема использования твердого топлива для теплоэлектростанций центральных систем (ТЭС) (10 из 30 функционирующих систем работают на камен-

ном угле) и частных отопительных систем, а также стремительного роста транспортной нагрузки.

Определяли концентрацию кадмия и свинца в снеговой воде и снеговом осадке, в волосах населения города Горно-Алтайска. Применяли одномоментный метод поперечных срезов. Работы выполнялась в следующей последовательности: 1) забор образцов снега в районах всех центральных угольных котельных города, лабораторный анализ содержания кадмия и свинца в снеговой воде и снеговом осадке; 2) забор образцов волос у населения Горно-Алтайска, пробоподготовка и анализ концентрации микроэлементов в растворах волос.

Забор образцов снега производили в феврале–марте 2021 г. в районах десяти центральных угольных котельных (рисунок). Образцы снега отбирали методом шурфа на всю глубину снегового покрова, за исключением 5 см слоя над почвой; пробы снега (10–15 кг) помещали в полиэтиленовые пакеты (30 л) для доставки в лабораторию.

В лаборатории пробы снега в течение суток растапливали в пластиковых контейнерах, часть чистой отстоянной воды (5–6 л) сливали, другую часть отфильтровывали через беззольные фильтры («синяя лента»). Снеготалую воду консервировали из расчета на 1 л воды 3 мл концентрированной азотной кислоты марки «ос. ч.». Твердые фазы снега (ТЧ) просушивали на фильтре, просеивали через сито (диаметр ячейки 1 мм) и взвешивали, затем разлагали методом автоклавной минерализации. Концентрацию кадмия и свинца в ТЧ и снеготалой воде определяли атомно-абсорбционным методом («Квант-2», Россия). Результаты анализа сравнивали с предельно допустимой концентрацией (ПДК) [11]: содержание металлов в мелкодисперсной фазе – с ПДК в природной воде (0,001 мг/л для кадмия и 0,03 мг/л для свинца), содержание меди в снеговом осадке – с ПДК в почве (2,0 мг/кг для кадмия и 32,0 мг/кг для свинца) [11].

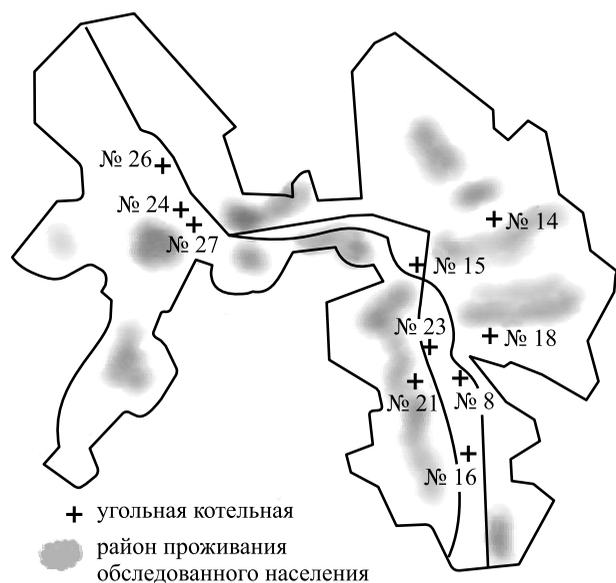
Для определения концентрации кадмия и свинца в волосах жителей города Горно-Алтайска было получено согласие от 122 практически здоровых добровольцев и их законных представителей 4–50 лет, постоянно проживающих в городе. К критериям включения относили отсутствие приема лекарственных препаратов и витаминно-минеральных комплексов, симптомов болезни в острой форме, вредной привычки табакокурения, воздействия химическими средствами на натуральное состояние волос. При заборе образцов волос использовали нетравматичный неинвазивный метод, не требующий одобрения Этического комитета. Для подготовки к анализу растворов образцов волос применяли метод мокрого озоления [12]. Для определения содержания кадмия и свинца в анализируемых растворах использовали атомно-адсорбционный метод («Квант-2»). Индивидуальные показатели сравнивали с общероссийскими референсными значениями, составляющими 0,25 мг/кг для кадмия и 3,0 мг/кг для свинца [13].

Данные химического анализа представлены в виде среднего арифметического, медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]), минимальных и максимальных значений.

Данные химического анализа представлены в виде среднего арифметического, медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]), минимальных и максимальных значений.

## Результаты

Из представленных в табл. 1 данных видно, что концентрация кадмия и свинца в снеготалой воде и твердых фазах снега представляет опасность для человека. Содержание кадмия в твердых фазах снега больше ПДК в 1,2–3,1 раза, данное превышение выявлено в пяти образцах, взятых в районах котельных № 16, 8, 21, 15, 26. Еще большую опасность представляет собой мелкодисперсное состояние кадмия в снеговой воде. Во всех образцах снеговой воды концентрация металла превышала ПДК в 3,8–8,2 раза. Содержание свинца в твердой фазе больше ПДК в среднем более чем в 3 раза; лишь в трех образцах снеговой воды из десяти оно не представляет опасности, в остальных превышает ПДК в 2–15,6 раза (см. табл. 1).



Расположение угольных котельных и проживания обследованного населения в черте города Горно-Алтайска

Location of coal-fired boiler houses and residence of the surveyed population within the city of Gorno-Altaysk

**Таблица 1.** Содержание кадмия и свинца в твердой и мелкодисперсной фазах снега г. Горно-Алтайска, мг/кг

**Table 1.** Lead and cadmium content in snow-melted water and solid phases of snow of Gorno-Altai, mg/kg

№ котельной	Место взятия пробы	Свинец		Кадмий	
		Снеговой осадок (ПДК в почве 32 мг/кг)	Снеговая вода (ПДК в природных водах 0,03 мг/л)	Снеговой осадок (ПДК в почве 2,0 мг/кг)	Снеговая вода (ПДК в природных водах 0,001 мг/л)
16	ул. Ленина, 239	186,76	0,026	2,4383	0,00819
8	ул. Барнаульская, 8	104,15	0,030	6,1703	0,00816
21	ул. Толстого, 72	156,77	0,059	2,4099	0,00565
23	ул. Олонского, 8/1	38,67	0,469	0,3784	0,00628
18	ул. Лисавенко, 1	135,06	0,111	1,7858	0,00591
14	ул. Островского, 30	96,19	0,065	0,8349	0,00395
15	ул. Социалистическая, 21/1	12,05	0,054	2,5091	0,00468
27	пр. Коммунистический, 87	49,18	0,316	1,2300	0,00381
24	ул. Маресьева, 6/1	127,11	0,008	1,2647	0,00501
26	пр. Коммунистический, 109	139,40	0,049	3,9500	0,0039
	Среднее значение	104,534	0,119	2,2971	0,0056

Данные о концентрации свинца и кадмия в волосах жителей Горно-Алтайска представлены в табл. 2. В среднем содержание обоих металлов соответствовало общероссийским референсным значениям. В концентрациях, значительно их превышающих, свинец содержался в волосах 43 % жителей Горно-Алтайска (более 6 мг/кг), кадмий – в волосах 6,5 % населения (более 0,35 мг/кг).

Таким образом, концентрация кадмия и свинца в снеговом покрове в районах угольных котельных Горно-Алтайска превышает ПДК. Накопление микроэлементов в волосах населения в основном приближено к общероссийским значениям, доля жителей с концентрацией, выходящей за рамки референсного уровня, по кадмию составила 6,5 %, по свинцу – 43 %.

### Обсуждение

По данным Агентства по охране окружающей среды США [14], кадмий и свинец наряду с мышьяком, ртутью и хромом из-за высокой токсичности входят в число приоритетных металлов, имеющих значение для общественного здравоохранения. В исследованиях сообщается, что в ре-

зультате присутствия этих металлов в высоких концентрациях запускаются механизмы образования активных форм кислорода, развития окислительного стресса и, как следствие, процессы канцерогенеза и апоптоза.

В литературе свинец описывается как наиболее опасный поллютант, широко распространенный в окружающей среде в результате антропогенной деятельности [15]. Во внутреннюю среду организма он может проникать с пищей, водой, с вдыхаемым воздухом и через неповрежденную кожу [13, 16]. Токсичные дозы свинца угнетают почечную, гемопоэтическую и нервную системы, присутствие свинца в организме в повышенных концентрациях связывают с дефицитом когнитивных функций. В основе его нейротоксичности лежат процессы нарушения синтеза белка в межнейрональных контактах и синаптической передачи сигналов. В сложных механизмах синергизма и антагонизма макро- и микроэлементов доказано свойство свинца уменьшать концентрацию кальция, цинка и селена – элементов, важных для функционирования иммунной системы. Свинец подавляет иммунорегуляторную ак-

**Таблица 2.** Концентрация кадмия и свинца в волосах населения Горно-Алтайска, мг/кг

**Table 1.** The concentration of cadmium and lead in the hair of the population of Gorno-Altai, mg/kg

Микроэлемент	Среднее значение	Me [Q1; Q3]	Минимальное значение	Максимальное значение	Общероссийское референсное значение
Pb	3,18 ± 0,30	2,04 [0,82; 5,20]	0,001	21,60	3,0
Cd	0,16 ± 0,01	0,14 [0,046; 0,270]	0,001	0,35	0,25

тивность лимфоцитов, вызывает гиперсекрецию тиреотропного и лютеинизирующего гормонов [13]. Если он поступает в организм с вдыхаемым воздухом, то абсорбция возможна во всех отделах дыхательной системы. При ингаляционном поступлении микроэлемент преимущественно аккумулируется в печени и легких. Другие пути поступления свинца (с пищей, водой, через кожу) во внутреннюю среду организма и его накопление приводят к значительной аккумуляции в костной ткани, а для выведения свинца из организма требуется длительное время [13, 14, 17, 18].

Кадмий, как и свинец, проникает в организм человека с пищей, водой и со вдыхаемым воздухом, при этом алиментарный путь является приоритетным для аккумуляции кадмия в различных тканях [17–20]. Концентрация кадмия в питьевой воде центральных систем водоснабжения является одним из критериев, определяющих пригодность к ее употреблению, поэтому системный мониторинг качества питьевой воды и мероприятия по ее очистке от различных загрязнителей исключают вероятность поступления кадмия данным способом. Свое широкое распространение в окружающей среде этот токсичный микроэлемент получает в результате использования его соединений для производства кадмийфосфатных удобрений, сжигания ископаемого топлива, бытовых отходов. Непрофессиональное воздействие кадмия возможно при табакокурении, употреблении продовольственных культур, выращенных на почвах, содержащих этот металл, продуктов животного происхождения, аккумулирующих токсикант [21].

В литературе описан механизм развития кадмиевой нефротоксичности, тропизм к эндотелию сосудов [13, 17, 20, 21]. В организме животных и человека кадмий в основном аккумулируется в корковом веществе почек, поражая трубчатую систему. На уровне нефрона описан следующий механизм нарушения кальциевой реабсорбции при кадмиозе. В проксимальном отделе извитого канальца кадмий блокирует кальциевые каналы эпителия, что приводит к гиперкальциурии. Учитывая тот факт, что 98 %  $\text{Ca}^{2+}$  в процессе мочеобразования реабсорбируется в кровь, становятся понятны масштабы потерь макроэлемента при кадмиевом повреждении почек. Впоследствии при кадмиозе на фоне дефицита  $\text{Ca}^{2+}$  развивается  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимая артериальная гипертензия. Предполагается, что внутриклеточный механизм увеличения содержания свободного  $\text{Ca}^{2+}$  в гладкомышечных клетках кровеносных сосудов также связан с вытеснением макроэлемента из саркоплазматического ретикула в результате повреждения кадмием  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов. Внутрикле-

точный  $\text{Ca}^{2+}$ , как известно, является пусковым стимулом сокращения мышечных клеток, что лежит в основе патогенеза артериальной гипертензии. Кадмиоз сопровождается потерей не только кальция, но и цинка, магния, калия и натрия. Как и при плумбизме, при кадмиозе развивается окислительный стресс и воспаление [20, 21]. Описаны нейротоксические, гематологические и иммунотоксические эффекты кадмия [13, 17, 20, 21]. Таким образом, пролонгированное кумулирование кадмия в тканях запускает механизмы развития многих заболеваний, этиология которых в клинической медицине зачастую сложна для анализа.

Крайне низкая способность организма удалять кадмий через почки объясняется отсутствием его активного транспорта через мембрану клеток, т.е. секреция металла в ультрафильтрат не происходит, более того, отфильтрованный в первичную мочу кадмий подвергается обратному транспорту в кровь [13, 17, 20, 21]. Токсичность кадмия проявляется даже при малых концентрациях, поэтому биологически допустимый уровень микроэлемента в тканях человека во много раз меньше, чем многих других металлов.

## Заключение

Несмотря на проводимые мероприятия по снижению использования каменного угля в качестве источника энергии, на сегодняшний день выбросы в атмосферный воздух от сжигания ископаемого топлива по-прежнему составляют значительную долю от общего объема загрязнителей. Использование природного газа для ТЭЦ, отопительных систем частного сектора, а также двигателей внутреннего сгорания, по всей видимости, позволит снизить круговорот многих тяжелых металлов, к которым относятся кадмий и свинец.

В результате проведения настоящего исследования установлено, что даже в условиях малого города с низкой промышленной и демографической нагрузкой широкое использование твердого топлива создает высокий потенциальный риск поступления кадмия и свинца в окружающую среду, что подтверждается накоплением этих металлов в снеговом покрове и аккумуляцией анализируемых микроэлементов в матриксе волос постоянных жителей Горно-Алтайска.

## Список литературы / References

1. Корчина Т.Я., Корчин В.И., Сухарева А.С., Сафарова О.А., Черепанова К.А., Богданович А.Б., Шарифов М.И., Нехороших С.С. Элементный статус взрослых некоренных жителей Ханты-Мансийского

- автономного округа. *Экол. человека*. 2019;10:33–40. doi: 10.33396/1728-0869-2019-10-33-40
- Korchina T.Ya., Korchin V.I., Sukhareva A.S., Safarova O.A., Cherepanova K.A., Bogdanovich A.B., Sharifov M.I., Nekhoroshikh S.S. Elemental status of adult non-indigenous population of Khanty-Mansi Autonomous region. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2019;10:33–40. [In Russian]. doi: 10.33396/1728-0869-2019-10-33-40
2. Wang M., Chen Z., Song W., Hong D., Huang L., Li Y. A review on cadmium exposure in the population and intervention strategies against cadmium toxicity. *Bull Environ. Contam. Toxicol*. 2021;(106):65–74. doi: 10.1007/s00128-020-03088-1
3. Wang S., Kaur M., Li T., Pan F. Effect of different pollution parameters and chemical components of PM<sub>2.5</sub> on health of residents of Xinxiang City, China. *Int J Environ. Res. Public Health*. 2021;18(13):6821. doi:10.3390/ijerph18136821
4. Gao X., Ji B., Yan D., Huang Q., Zhu X. A full-scale study on thermal degradation of polychlorinated dibenzo- p-dioxins and dibenzofurans in municipal solid waste incinerator fly ash and its secondary air pollution control in China. *Waste Manag. Res*. 2017;35(4):437–443. doi: 10.1177/0734242X16677078
5. Kazimirova A., Peikertova P., Barancokova M., Staruchova M., Tulinska J., Vaculik M., Vavra I., Kukutschova J., Filip P., Dusinska M. Automotive airborne brake wear debris nanoparticles and cytokinesis-block micronucleus assay in peripheral blood lymphocytes: A pilot study. *Environ. Res*. 2016;148:443–449. doi: 10.1016/j.envres.2016.04.022
6. di Ciaula A. Bioaccumulation of toxic metals in children exposed to urban pollution and to cement plant emissions. *Expo Health*. 2021;13(4): 681–695. doi: 10.1007/s12403-021-00412-w
7. Akram R., Natasha F.S., Hashmi M.Z., Wahid A., Adnan M., Mubeen M. Khan N., Rehmani M.I.A., ... Nasim W. Trends of electronic waste pollution and its impact on the global environment and ecosystem. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int*. 2019;26(17):16923–16938. doi: 10.1007/s11356-019-04998-2
8. Сальникова Е.В., Бурцева Т.И., Скальный А.В. Микроэлементный статус населения Оренбургской области. *Экол. человека*. 2019;(1):10–14.
- Salnikova E.V., Burtseva T.I., Skalny A.V. Microelement status of the Orenburg region population. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2019;(1):10–14. [In Russian].
9. Skalny A.V., Skalnaya M.G., Tinkov A.A., Serebryansky E.P., Demidov V.A., Lobanova Yu.N., Grabeklis A.R., Berezkina E.S., Gryazeva I.V., Skalny A.A., Nikonorov A.A. Reference values of hair toxic trace elements content in occupationally non-exposed Russian population. *Environ. Toxicol. Pharmacol*. 2015;40(1): 8–21. doi: 10.1016/j.etap.2015.05.004
10. Байкенова Г.Е., Барановская Н.В., Какабаев А.А., Берсимбаев Р.И., Корогод Н.П., Наркович Д.В., Куровская В.В. Индикаторные показания состояния экосистем в элементном составе волос жителей районов Северного Казахстана. *Известия Томского политехнического университета. Инжиниринг георесурсов*. 2021; 332(7):148–158. doi: 10.18799/24131830/2021/7/3278
- Baikenova G.E., Baranovskaya N.V., Kakabaev A.A., Bersimbaev R.I., Korogod N.P., Narkovich D.V., Kurovskaya V.V. Indicators of the state of the ecosystems based on the hair compositions of the northern Kazakhstan residents. *Izvestiya Tomskogo politekhnicheskogo universiteta. Inzhiniring georesursov = Proceedings of Tomsk Polytechnic University. Design of Geological Resources*. 2021;7(332):148–158. [In Russian]. doi: 10.18799/24131830/2021/7/3278
11. СанПиН 2.1.3684-21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий». М., 2021. 75 с.
- SanPiN 2.1.3684-21 “Sanitary and epidemiological requirements for the maintenance of urban and rural settlements, for water bodies, drinking water and drinking water supply, atmospheric air, soils, residential premises, operation of industrial, public premises, organization and conduct of sanitary and anti-epidemic (preventive) measures”. Moscow, 2021. 75 p. [In Russian].
12. Чанчаева Е.А., Лапин В.С., Кузнецова О.В., Куриленко Т.К., Айзман Р.И. Анализ содержания тяжелых металлов в шерсти животных городской среды Республики Алтай. *Экол. человека*. 2020;12:11–17. doi: 10.33396/1728-0869-2020-12-11-17
- Chancaeva E.A., Lapin V.S., Kuznetsova O.V., Kurilenko T.K., Aizman R.I. Concentration of heavy metals in animal hair in an urban setting in the Altay Republic. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2020;12:11–17. [In Russian]. doi: 10.33396/1728-0869-2020-12-11-17.
13. Скальный А.В., Грабеклис А.Р., Скальная М.Г., Тармаева И.Ю., Киричук А.А. Химические элементы в гигиене и медицине окружающей среды. М: РУДН, 2019. 339 с.
- Skalny A.V., Grabeklis A.R., Skalnaya M.G., Tarmaeva I.Yu., Kirichuk A.A. Chemical elements in environmental hygiene and medicine. Moscow: RUDN, 2019. 339 p. [In Russian].
14. Tchounwou P.B., Yedjou C.G., Patlolla A.K., Sutton D.J. Heavy metals toxicity and the environment. *Exp. Suppl*. 2012;101:133–164. doi: 10.1007/978-3-7643-8340-4\_6
15. Adepoju-Bello A., Oguntibeju O., Adebisi R., Okpala N., Coker B. Evaluation of the concentration of toxic metals in cosmetic products in Nigeria. *Afr. J.*

*Biotechnol.* 2012;11(97): 16360–16364. doi: 10.5897/AJB12.1411

16. Зайцева Н.В., Ланин Д.В., Черешнев В.А. Иммуная и нейроэндокринная регуляция в условиях воздействия химических факторов различного генеза. Пермь: ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 2016. 236 с.

Zaitseva N.V., Lanin D.V., Chereshevnev V.A. Immune and neuroendocrine regulation under the influence of chemical factors of various genesis. Perm : Federal Research Center for Medical and Preventive Technologies of Public Health Risk Management», 216. 236 с. [In Russian].

17. Genchi G., Sinicropi M.S., Lauria G., Carocci A., Catalano A. The effects of cadmium toxicity. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17(11):3782. doi: 10.3390/ijerph17113782

18. Казимов М.А., Алиева Н.В. Изучение и гигиеническая оценка риска для здоровья от присутствия тяжелых металлов в продуктах питания. *Казан. мед. ж.* 2014;95(5):706–709.

Kazimov M.A., Alieva N.V. Examination and hygienic assessment of health risk depending on heavy metals content in foods. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal.* 2014;95(5):706–709. [In Russian].

19. Rahimzadeh M.R., Rahimzadeh M.R., Kazemi S., Moghadamnia A.A. Cadmium toxicity and treatment: An update. *Caspian J. Intern. Med.* 2017;8(3):135–145. doi: 10.22088/cjim.8.3.135

20. Mu W., Chen Y., Liu Y., Pan X., Fan Y. Toxicological effects of cadmium and lead on two freshwater diatoms. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2018;59:152–162. doi: 10.1016/j.etap.2018.03.013

21. Островская С.С. Токсические эффекты кадмия. *Висн. пробл. биол. і мед.* 2014;111(2):33–38.

Ostrovskaya S.S. Toxic effects of cadmium (literature review). *Visnik problem biologii i meditsini = Bulletin of problems in biology and medicine.* 2014;111(2):33–38. [In Russian].

#### **Сведения об авторах:**

**Елена Анатольевна Чанчаева**, д.б.н., ORCID: 0000-0001-5281-1145, e-mail: chan.73@mail.ru

**Виталий Сергеевич Лапин**, ORCID: 0000-0003-3351-2056, e-mail: wit.lapin@mail.ru

#### **Information about the authors:**

**Elena A. Chanchaeva**, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0001-5281-1145, e-mail: chan.73@mail.ru

**Vitali S. Lapin**, ORCID: 0000-0003-3351-2056, e-mail: wit.lapin@mail.ru

*Поступила в редакцию 03.04.2022*

*После доработки 14.06.2022*

*Принята к публикации 26.06.2022*

*Received 03.04.2022*

*Revision received 14.06.2022*

*Accepted 26.06.2022*

**КОНЕНКОВ Владимир Иосифович****(к 75-летию со дня рождения)**

12 июля исполнилось 75 лет академику Российской академии наук, профессору, доктору медицинских наук, Заслуженному деятелю науки Российской Федерации научному руководителю Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ИЦиГ СО РАН Коненкову Владимиру Иосифовичу.

Владимир Иосифович Коненков родился в городе Гера (ГДР) в семье военнослужащего. В 1971 г. окончил лечебный факультет Новосибирского государственного медицинского института. По окончании института работал младшим, старшим научным сотрудником, руководителем лаборатории в Институте клинической и экспериментальной медицины, а затем в Институте клинической иммунологии СО РАМН. В 1993 г. Коненков В.И. избран заместителем директора по науке ИКИ СО РАМН, в 2001 г. – заместителем председателя по научной работе Сибирского отделения РАМН. С 2004 по 2015 г. В.И. Коненков – директор Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии (НИИКЭЛ), с 2015 г. является научным руководителем организации.

В 1977 г. В.И. Коненков защитил кандидатскую диссертацию на тему «Роль сывороточных факторов в активации цитотоксических реакций лимфоцитов при ревматизме», в 1986 г. – докторскую на тему «Иммуногенетика нарушений иммунитета при диффузных заболеваниях соедини-

тельной ткани». В 1991 г. ему присвоено ученое звание «профессор» по специальности «аллергология и иммунология». В 1997 г. избран членом-корреспондентом РАМН, в 2004 г. – академиком РАМН по специальности «иммунология», с 2014 г. В.И. Коненков – академик РАН. В 2009 г. присвоено звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

Академик В.И. Коненков является известным специалистом в области клинической лимфологии, клинической иммунологии и иммуногенетики. Результаты его работ высоко оценены как российскими, так и зарубежными учеными – более 600 опубликованных научных статей, 18 монографий, 4 авторских свидетельств и 25 патентов на изобретения новых способов профилактики, диагностики и лечения различных заболеваний. В.И. Коненковым создана школа высококвалифицированных специалистов, под его руководством защищено 9 докторских и 27 кандидатских диссертаций.

Исследования В.И. Коненкова связаны с выявлением генетических механизмов формирования патологического процесса, изучением генетической детерминированности функциональных свойств лимфоидных клеток, во многом реализующих защитные свойства лимфатической системы.

Под руководством В.И. Коненкова проводятся пионерные исследования по молекулярно-генетическим механизмам регуляции межклеточных взаимодействий в ходе воспалительных процессов при различных заболеваниях человека. Создана уникальная система иммуногенетического прогноза предрасположенности человека к заболеваниям онкологической, дисметаболической, аллергической, аутоиммунной и инфекционно-воспалительной природы. Определены генетические предикторы ответа на терапию генно-инженерными препаратами при ревматических заболеваниях.

В.И. Коненковым получены новые данные о закономерностях регуляции ангиогенеза и лимфангиогенеза при эндокринной, сердечно-сосудистой и аутоиммунной патологии. Определен вклад генетических факторов в развитие нарушений процесса ангиогенеза в условиях ишемии. Разработаны новые подходы к терапевтическому ангиогенезу при хронической сердечной недостаточности, синдроме диабетической стопы на основе клеточных технологий. Широкое признание получили результаты исследований В.И. Коненкова по проблемам экологии, в которых впервые

была доказана генетическая природа реакций организма человека на воздействие экстремальных экологических факторов. Под руководством В.И. Коненкова в экспедиционных исследованиях впервые были получены данные об иммуногенетической структуре монголоидов Таймыра, Чукотки, Тувы и Алтая, вошедшие в мировые банки данных создания единых схем эволюции и миграции населения планеты.

Знаком признания научной и общественной деятельности академика РАН В.И. Коненкова является его избрание в руководящие органы научных обществ и редакционные советы научно-медицинских журналов.

Владимир Иосифович проявил себя талантливым организатором и руководителем актуальных научных направлений в области современной иммунологии и лимфологии, а результаты его научных изысканий способствуют успешному решению важных прикладных и фундаментальных проблем медицинской науки и здравоохранения. Его высокий профессионализм, широкая эруди-

ция, умение достигать максимальных результатов в решении поставленных задач снискали заслуженное уважение научного сообщества в России и за ее пределами.

За достигнутые трудовые успехи и многолетнюю добросовестную работу В.И. Коненков награжден медалью Ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, медалью им. П. Эрлиха Европейской академии естествознания, орденом Пирогова Европейской академии естествознания, золотой медалью «За выдающиеся достижения в области иммунологии» от Президиума Российского научного общества иммунологов, медалью Российского научного медицинского общества терапевтов, почетным знаком «Золотая сигма» Сибирского отделения РАН за многолетний творческий труд и большой вклад в развитие науки.

Коллектив Института от всей души поздравляет Владимира Иосифовича с юбилеем и желает ему крепкого здоровья, долгих лет жизни, неиссякаемого оптимизма, вдохновения, сил и энергии для новых свершений.