

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

№ 6 (303) Июнь 2020

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლე

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

**No 6 (303) 2020**

Published in cooperation with and under the patronage  
of the Tbilisi State Medical University

Издается в сотрудничестве и под патронажем  
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან  
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ  
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

**GMN: Georgian Medical News** is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.) since 1994. **GMN** carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

**GMN** is indexed in MEDLINE, SCOPUS, PubMed and VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

**GMN: Медицинские новости Грузии** - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS, PubMed и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

**GMN: Georgian Medical News** – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის, PubMed-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებშიდან.

## **МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ**

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал  
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,  
Академии медицинских наук Грузии, Международной академии наук, индустрии,  
образования и искусств США.  
Издается с 1994 г., распространяется в СНГ, ЕС и США

### **ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Николай Пирцхалаишвили

### **НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

Елене Гиоргадзе

### **ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

Нино Микаберидзе

### **НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

**Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета**

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия), Амиран Гамкрелидзе (Грузия),  
Константин Кипиани (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),  
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия), Тамара Микаберидзе (Грузия),  
Тенгиз Ризнис (США), Реваз Сепиашвили (Грузия), Дэвид Элуа (США)

### **НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Константин Кипиани - председатель Научно-редакционной коллегии**

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Асатиани,  
Гия Берадзе, Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Нодар Гогебашвили,  
Николай Гонгадзе, Лия Двалладзе, Манана Жвания, Тамар Зерекидзе, Ирина Квачадзе,  
Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе, Теймураз Лежава, Нодар Ломидзе,  
Джанлуиджи Мелотти, Марина Мамаладзе, Караман Пагава, Мамука Пирцхалаишвили,  
Анна Рехвиашвили, Мака Сологашвили, Рамаз Хецуриани, Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе,  
Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия, Кетеван Эбралидзе

Website:

[www.geomednews.org](http://www.geomednews.org)

The International Academy of Sciences, Education, Industry & Arts. P.O.Box 390177,  
Mountain View, CA, 94039-0177, USA. Tel/Fax: (650) 967-4733

**Версия:** печатная. **Цена:** свободная.

**Условия подписки:** подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

**По вопросам подписки обращаться по тел.: 293 66 78.**

**Контактный адрес:** Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, IV этаж, комната 408  
тел.: 995(32) 254 24 91, 5(55) 75 65 99

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: [ninomikaber@geomednews.com](mailto:ninomikaber@geomednews.com); [nikopir@geomednews.com](mailto:nikopir@geomednews.com)

**По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 5(99) 97 95 93**

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

© 2001. The International Academy of Sciences,  
Education, Industry & Arts (USA)

## **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; Georgian Academy of Medical Sciences; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).

Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

### **EDITOR IN CHIEF**

Nicholas Pirtskhalaishvili

### **SCIENTIFIC EDITOR**

Elene Giorgadze

### **DEPUTY CHIEF EDITOR**

Nino Mikaberidze

### **SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL**

#### **Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council**

Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gënning (Germany),

Amiran Gamkrelidze (Georgia), David Elua (USA),

Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia),

Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tamara Mikaberidze (Georgia), Tengiz Riznis (USA),

Revaz Sepiashvili (Georgia)

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

#### **Konstantin Kipiani - Head of Editorial board**

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava,

Tengiz Asatiani, Gia Beradze, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze,

Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Lia Dvaladze, Ketevan Ebralidze, Otar Gerzmava,

Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner,

Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia,

Teymuraz Lezhava, Nodar Lomidze, Marina Mamaladze, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava,

Mamuka Pirtskhalaishvili, Anna Rekhviashvili, Maka Sologhashvili,

Ramaz Shengelia, Tamar Zerekidze, Manana Zhvania

### **CONTACT ADDRESS IN TBILISI**

GMN Editorial Board  
7 Asatiani Street, 4<sup>th</sup> Floor  
Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91  
995 (32) 253-70-58  
Fax: 995 (32) 253-70-58

### **CONTACT ADDRESS IN NEW YORK**

NINITEX INTERNATIONAL, INC.

3 PINE DRIVE SOUTH  
ROSLYN, NY 11576 U.S.A.

Phone: +1 (917) 327-7732

### **WEBSITE**

[www.geomednews.org](http://www.geomednews.org)

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через **полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра**. Используемый компьютерный шрифт для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

2. Размер статьи должен быть не менее десяти и не более двадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

3. В статье должны быть освещены актуальность данного материала, методы и результаты исследования и их обсуждение.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид и количество экспериментальных животных, применявшиеся методы обезболивания и усыпления (в ходе острых опытов).

4. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: цель исследования, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

5. Таблицы необходимо представлять в печатной форме. Фотокопии не принимаются. **Все цифровые, итоговые и процентные данные в таблицах должны соответствовать таковым в тексте статьи**. Таблицы и графики должны быть озаглавлены.

6. Фотографии должны быть контрастными, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Литературный источник приводится на языке оригинала. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующего номеру данной работы в списке литературы. Большинство цитированных источников должны быть за последние 5-7 лет.

9. Для получения права на публикацию статья должна иметь от руководителя работы или учреждения визу и сопроводительное отношение, написанные или напечатанные на бланке и заверенные подписью и печатью.

10. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью приведены их фамилии, имена и отчества, указаны служебный и домашний номера телефонов и адреса или иные координаты. Количество авторов (соавторов) не должно превышать пяти человек.

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректур авторам не высылаются, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

12. Недопустимо направление в редакцию работ, представленных к печати в иных издательствах или опубликованных в других изданиях.

**При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.**

## REQUIREMENTS

Please note, materials submitted to the Editorial Office Staff are supposed to meet the following requirements:

1. Articles must be provided with a double copy, in English or Russian languages and typed or computer-printed on a single side of standard typing paper, with the left margin of 3 centimeters width, and 1.5 spacing between the lines, typeface - **Times New Roman (Cyrillic)**, print size - **12** (referring to Georgian and Russian materials). With computer-printed texts please enclose a CD carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 10 pages and not exceed the limit of 20 pages of typed or computer-printed text.

3. Submitted material must include a coverage of a topical subject, research methods, results, and review.

Authors of the scientific-research works must indicate the number of experimental biological species drawn in, list the employed methods of anesthetization and soporific means used during acute tests.

4. Articles must have a short (half page) abstract in English, Russian and Georgian (including the following sections: aim of study, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

5. Tables must be presented in an original typed or computer-printed form, instead of a photocopied version. **Numbers, totals, percentile data on the tables must coincide with those in the texts of the articles.** Tables and graphs must be headed.

6. Photographs are required to be contrasted and must be submitted with doubles. Please number each photograph with a pencil on its back, indicate author's name, title of the article (short version), and mark out its top and bottom parts. Drawings must be accurate, drafts and diagrams drawn in Indian ink (or black ink). Photocopies of the X-ray photographs must be presented in a positive image in **tiff format**.

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper. In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

7. Please indicate last names, first and middle initials of the native authors, present names and initials of the foreign authors in the transcription of the original language, enclose in parenthesis corresponding number under which the author is listed in the reference materials.

8. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)  
[http://www.icmje.org/urm\\_full.pdf](http://www.icmje.org/urm_full.pdf)

In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

9. To obtain the rights of publication articles must be accompanied by a visa from the project instructor or the establishment, where the work has been performed, and a reference letter, both written or typed on a special signed form, certified by a stamp or a seal.

10. Articles must be signed by all of the authors at the end, and they must be provided with a list of full names, office and home phone numbers and addresses or other non-office locations where the authors could be reached. The number of the authors (co-authors) must not exceed the limit of 5 people.

11. Editorial Staff reserves the rights to cut down in size and correct the articles. Proof-sheets are not sent out to the authors. The entire editorial and collation work is performed according to the author's original text.

12. Sending in the works that have already been assigned to the press by other Editorial Staffs or have been printed by other publishers is not permissible.

**Articles that Fail to Meet the Aforementioned  
Requirements are not Assigned to be Reviewed.**

## ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაეიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 10 გვერდზე ნაკლებს და 20 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) ჩათვლით.

3. სტატიაში საჭიროა გაშუქდეს: საკითხის აქტუალობა; კვლევის მიზანი; საკვლევი მასალა და გამოყენებული მეთოდები; მიღებული შედეგები და მათი განსჯა. ექსპერიმენტული ხასიათის სტატიების წარმოდგენისას ავტორებმა უნდა მიუთითონ საექსპერიმენტო ცხოველების სახეობა და რაოდენობა; გაუტკივარებისა და დაძინების მეთოდები (მწვავე ცდების პირობებში).

4. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: მიზანი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

5. ცხრილები საჭიროა წარმოადგინოთ ნაბეჭდი სახით. ყველა ციფრული, შემაჯამებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს.

6. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

7. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით.

8. სტატიას თან უნდა ახლდეს ავტორის მიერ გამოყენებული სამამულო და უცხოური შრომების ბიბლიოგრაფიული სია (ბოლო 5-8 წლის სიღრმით). ანბანური წყობით წარმოდგენილ ბიბლიოგრაფიულ სიაში მიუთითეთ ჯერ სამამულო, შემდეგ უცხოელი ავტორები (გვარი, ინიციალები, სტატიის სათაური, ჟურნალის დასახელება, გამოცემის ადგილი, წელი, ჟურნალის №, პირველი და ბოლო გვერდები). მონოგრაფიის შემთხვევაში მიუთითეთ გამოცემის წელი, ადგილი და გვერდების საერთო რაოდენობა. ტექსტში კვადრატულ ფხიხლებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით. მიზანშეწონილია, რომ ციტირებული წყაროების უმეტესი ნაწილი იყოს 5-6 წლის სიღრმის.

9. სტატიას თან უნდა ახლდეს: ა) დაწესებულების ან სამეცნიერო ხელმძღვანელის წარდგინება, დამოწმებული ხელმოწერითა და ბეჭდით; ბ) დარგის სპეციალისტის დამოწმებული რეცენზია, რომელშიც მითითებული იქნება საკითხის აქტუალობა, მასალის საკმაობა, მეთოდის სანდოობა, შედეგების სამეცნიერო-პრაქტიკული მნიშვნელობა.

10. სტატიის ბოლოს საჭიროა ყველა ავტორის ხელმოწერა, რომელთა რაოდენობა არ უნდა აღემატებოდეს 5-ს.

11. რედაქცია იტოვებს უფლებას შეასწოროს სტატია. ტექსტზე მუშაობა და შეჯერება ხდება საავტორო ორიგინალის მიხედვით.

12. დაუშვებელია რედაქციაში ისეთი სტატიის წარდგენა, რომელიც დასაბეჭდად წარდგენილი იყო სხვა რედაქციაში ან გამოქვეყნებული იყო სხვა გამოცემებში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.



Содержание:

<b>Яковлев А.А., Шулутко А.М., Османов Э.Г., Гандыбина Е.Г., Гогохия Т.Р.</b> НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ЛАЗЕРНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПРОЛЕЖНЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА .....	7
<b>Манижашвили З.И., Ломидзе Н.Б.</b> СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА (ОБЗОР) .....	12
<b>Фищенко Я.В., Кравчук Л.Д., Сапоненко А.И., Рой И.В.</b> ОПЫТ БИПОРТАЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДЕКОМПРЕССИИ ПРИ ПОЯСНИЧНОМ СПИНАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ.....	21
<b>Русин В.И., Румянцев К.Е., Павук Ф.Н.</b> ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АППАРАТНО - ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА МИРИЗЗИ.....	27
<b>Demchenko V., Shchukin D., Antonyan I., Lisova G., Harahaty A., Shus A.</b> URETEROCALICOSTOMY FOR RECONSTRUCTION OF THE UPPER URINARY TRACT.....	33
<b>Kovalenko T., Tishchenko M., Vovk O., Mishyna M.</b> THE INFLUENCE OF CONTRACEPTION ON VAGINAL MICROBIocenosis CONDITION .....	40
<b>Готюр О.И., Кочержат О.И., Васыльченко М.М., Вакалюк И.И.</b> ВЛИЯНИЕ СОСТОЯНИЯ ГИСТО- И УЛЬТРАСТРУКТУР ЯИЧКА НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ МУЖЧИН 22-35 ЛЕТ ПРИ ВАРИКОЦЕЛЕ .....	45
<b>Fishchuk L., Rossokha Z., Sheyko L., Brisevac L., Gorovenko N.</b> ESR1 GENE RELATED RISK IN THE DEVELOPMENT OF IDIOPATHIC INFERTILITY AND EARLY PREGNANCY LOSS IN MARRIED COUPLES.....	48
<b>Bakradze A., Vadachkoria Z., Kvachadze I.</b> ELECTROPHYSIOLOGICAL CORRELATES OF MASTICATORY MUSCLES IN NASAL AND ORAL BREATHING MODES .....	55
<b>Сохов С.Т., Ушакова О.П.</b> КЛИНИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИКОСТНОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ .....	58
<b>Piatska L., Luchynskiy M., Oshchypko R., Rozhko V., Luchynska Iu.</b> THE STATE OF LOCAL IMMUNITY IN PERSONS WITH PERIODONTAL DISEASES ON A BACKGROUND OF DIFFERENT PSYCHOPHYSIOLOGICAL REACTIONS OF MALADAPTATION.....	63
<b>Марденқызы Д., Рахимжанова Р.И., Даутов Т.Б., Чонмин Джон Ли, Ельшибаева Э.С., Садуакасова А.Б., Кожахметова Ж.Ж.</b> ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА ТЯЖЕСТЬ ЕЁ ТЕЧЕНИЯ.....	67
<b>Meiramova A., Rib Y., Sadykova D., Issilbayeva A., Ainabay A.</b> DEPENDENCE OF BLOOD PRESSURE REACTIONS ON METEOROLOGICAL PARAMETERS IN VARIOUS AGE GROUPS.....	72
<b>Karaiev T., Tkachenko O., Kononets O., Lichman L.</b> A FAMILY HISTORY OF DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY .....	79
<b>Утегенова А.Б., Утепкалиева А.П., Кабдрахманова Г.Б., Хамидулла А.А., Урашева Ж.У., Ахмадеева Л.Р.</b> ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И ЭССЕНЦИАЛЬНОГО ТРЕМОРА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР .....	86
<b>Игнатъев А.М., Турчин Н.И., Ермоленко Т.А., Манасова Г.С., Пругиян Т.Л.</b> ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ МЕТАБОЛИТАМИ ВИТАМИНА D СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ОЖИРЕНИЕМ И ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА D .....	93

<b>Мудра У.О., Андрейчин С.М., Ганьбергер И.И., Корильчук Н.И.</b> ПОКАЗАТЕЛИ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И ТЕРМОГРАФИИ СУСТАВОВ ПРИ ПОДАГРЕ НА ФОНЕ ЭНТЕРОСОРБЦИОННОЙ ТЕРАПИИ .....	97
<b>Байдурин С.А., Бекенова Ф.К., Накыш А.Т., Ахметжанова Ш.К., Абай Г.А.</b> ОШИБКИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ И АЛГОРИТМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ) .....	103
<b>Fedota O., Babalian V., Ryndenko V., Belyaev S., Belozorov I.</b> LACTOSE TOLERANCE AND RISK OF MULTIFACTORIAL DISEASES ON THE EXAMPLE OF GASTROINTESTINAL TRACT AND BONE TISSUEPATHOLOGIES .....	109
<b>Sirko A., Chekha K., Miziakina K.</b> CRANIAL NERVE HYPERFUNCTION SYNDROMES. MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT (REVIEW) .....	113
<b>Chikhladze N., Kereselidze M., Burkadze E., Axobadze K., Chkhaberidze N.</b> TRAUMATIC BRAIN INJURIES IN CHILDREN IN PRACTICE OF PEDIATRIC HOSPITAL IN GEORGIA .....	120
<b>Горзов Л.Ф., Криванич В.М., Мельник В.С., Дробнич В.Г., Бойко Н.В.</b> МИКРОБНЫЕ МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОГО КАТАРАЛЬНОГО ГИНГИВИТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОДРОСТКОВ НЕСЪЕМНОЙ ОРТОДОНТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРОЙ .....	125
<b>Кочакидзе Н.Г., Мдивани Н.В.</b> НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РЕАБИЛИТАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМ У ЛИЦ С ГЕННЫМИ АББЕРАЦИЯМИ.....	135
<b>Рупа L., Lysytsia Yu., Svistilnik R., Rimsha S., Kernychnyi V.</b> DEPRESSION IN THE STRUCTURE OF SOMATOFORM DISORDERS IN CHILDREN, ITS SIGNIFICANCE, THE ROLE OF SEROTONIN AND TRYPTOPHANE IN THE EMERGENCE OF THESE DISORDERS.....	142
<b>Мусина А.А., Татаева Р.К., Саркулова С.М., Жантикеев С.К., Идрисов А.С.</b> ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ДЕВИАНТНОГО ПОВЕДЕНИЯ ПОДРОСТКОВ.....	148
<b>Кулик А.Г., Лубенец И.Г., Кулакова Н.В., Наумова И.В.</b> БЕЗОПАСНОСТЬ РЕБЕНКА В ИНТЕРНЕТЕ КАК МЕДИКО-ПРАВОВАЯ ПРОБЛЕМА .....	155
<b>Жармаханова Г.М., Сырлыбаева Л.М., Нурбаулина Э.Б., Байкадамова Л.И., Эштаева Г.К.</b> НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЖИРНЫХ КИСЛОТ (ОБЗОР) .....	161
<b>Nurgaziyev M., Sergazy Sh., Chulenbayeva L., Nurgozhina A., Gulyayev A., Kozhakhmetov S., Kartbayeva G., Kushugulova A.</b> THE EFFECTS OF ANTIBIOTICS ON THE GUT MICROBIOME AND THE IMMUNE SYSTEM (REVIEW).....	167
<b>Ивачёв П.А., Аманова Д.Е., Ахмалтдинова Л.Л., Койшибаев Ж.М., Тургунов Е.М.</b> СРАВНЕНИЕ ДИНАМИКИ УРОВНЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА, ЛИПОПОЛИСАХАРИД-СВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА И ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ СТРАНГУЛЯЦИОННОЙ И ОБТУРАЦИОННОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ .....	173
<b>Pkhakadze G., Bokhua Z., Asatiani T., Muzashvili T., Burkadze G.</b> EVALUATION OF THE RISK OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA PROGRESSION BASED ON CELL PROLIFERATION INDEX, EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION AND CO-INFECTIONS .....	178
<b>Olifirenko O., Savosko S., Movchan O.</b> KNEE JOINT STRUCTURAL CHANGES IN OSTEOARTHRITIS AND INJECTIONS OF PLATELET RICH PLASMA AND BONE MARROW ASPIRATE CONCENTRATE.....	184
<b>Сливкина Н.В., Абдуллаева А.А., Тарджибаева С.К., Досжанова Г.Н., Куанышбаева Г.С.</b> ОЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ ПО ДАННЫМ ДОНОЗОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ .....	188
<b>Deshko L., Bysaga Y., Kalyniuk S., Bysaga Y.</b> STATE OBLIGATIONS IN PROVISION OF THE PRIMARY PHYSICIAN'S RIGHT TO MEDICAL PRACTICE AS ENTREPRENEURSHIP IN LIGHT OF TRANSFORMATION OF THE HEALTH CARE SYSTEM IN UKRAINE .....	194

სტრუქტურული ცვლილებების და ამ მიზეზით უნაყოფობის განვითარების შესაძლებლობის განსაზღვრა 22-35 წლის ასაკის მამაკაცებში ვარიკოცელეს დროს.

ვარიკოცელეს დიაგნოსტიკის მიზნით კვლევაში გამოყენებული იყო 22-35 წლის ასაკის მამაკაცების სათესლეს ბიოფსიის 12 ნიმუში, დაფიქსირებული ბუენის ხსნარში.

სათესლეების ულტრასტრუქტურული კვლევის შედეგების მიხედვით მკაფიოდ ისახება ჰისტო- და ულტრასტრუქტურული ცვლილებების გავლენა სპერმატოგენეზზე ვარიკოცელეს დროს. გამოვლინდა სხვადასხვა ხასიათის ცვლილებები უჯრედების უარყოფითი რაოდენობრივი შემადგენლობით განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე, მეტად – სპერმატოციტებსა და სპერმატიდებში, ასევე, მათი გამოსა-

ტული ციტოლიზი, სათესლეს კლაკნილი მილაკების ატროფია, მათგან 28,2%-ში აღინიშნა სპერმატოგენეზის მძიმე დარღვევა, 23,6%-ში სათესლეს მილაკები იყო დაცლილი; მნიშვნელოვნად იყო შემცირებული, ასევე, სპერმატოციტების და სპერმატიდების რაოდენობა.

ამრიგად, 22-35 წლის ასაკის მამაკაცებში სათესლე ბაგირაკის ვენების ვარიკოზული გაგანიერების პირობებში გამოვლინდა სათესლეს კლაკნილი მილაკების დიამეტრის მნიშვნელოვანი შემცირება, მათში სპერმატოციტების (60%-მდე) და სპერმატიდების (50%-მდე) რაოდენობის, ასევე, ინტერსტიციული ენდოკრინოციტების ბირთვების მოცულობის (70%-მდე) შემცირება, რაც ხელს უწყობს მამაკაცების უნაყოფობის განვითარებას.

## ESR1 GENE RELATED RISK IN THE DEVELOPMENT OF IDIOPATHIC INFERTILITY AND EARLY PREGNANCY LOSS IN MARRIED COUPLES

<sup>1,2</sup>Fishchuk L., <sup>1,2</sup>Rossokha Z., <sup>2,3</sup>Sheyko L., <sup>2,3</sup>Brisevac L., <sup>2,3</sup>Gorovenko N.

<sup>1</sup>State Institution Reference-centre for Molecular Diagnostic of Public Health Ministry of Ukraine, Kyiv,

<sup>2</sup>State Institute of Genetic and Regenerative Medicine National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv;

<sup>3</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

At present the urgent issue of obstetrics and gynecology is reproductive disorders which present a severe medical, social and economic problem. Regardless of the fact, that modern diagnostic methods give a possibility to determine the reason for infertility of both men and women, most couples still receive the diagnosis of idiopathic infertility. Despite the capacity of medicine, the level of early reproductive losses (ERL) is as high as 10 to 20% from the total number of pregnancies without any downward trend [23]. Thus, the efforts of modern science are aimed at developing genetic testing which plays an important role and is actively used in reproductive medicine for determining the reasons for infertility and reproductive losses [4].

One of the factors, which may lead to reproductive losses, is the impact of estrogens – a group of female sex hormones, related to the functioning of gonadotrophic hormones and their regulation. By their chemical structure, estrogens are divided into steroid estrogens (natural hormones and their derivatives): ethynyl estradiol, estrone, estradiol, estriol; conjugated estrogens and compounds of non-steroidal structure (synthetic preparations): hexestrol, dimestrol. The biological action of estrogens is mediated via binding to specific receptors, which are ligand-dependent transcription factors. Two types of receptors are distinguished in humans –  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) and  $\beta$  (ER $\beta$ ) [8]. The literature data indicate that the main mediator of female and male reproduction is ER $\alpha$ , while the role of ER $\beta$  in the reproductive function is yet to be identified in full detail [12, 14].

The *ESR1* gene, encoding ER $\alpha$ , is located on the long chromosome arm 6 (6q25.1) and contains 8 exons [21]. It is mostly expressed in endometrium, breast, stromal cells of the ovaries and hypothalamus, in the prostate and testicles of men, as well as in bones, endothelium, smooth vascular muscles, brain, liver, kidneys and eyes [6].

The genetic screening of *ESR1* gene loci determined a great number of polymorphisms – over 2,000, but the most studied ones among them were A-351G (or XbaI, rs9340799) and T-397C (or PvuII, rs2234693) in intron 1 [2]. It should be noted that there is no clear hypothesis to explain the connection between these polymorphic variants and functional specificities of the encoded product of *ESR1* gene. For instance, the polymorphic variants A-351G and T-397C are known to be in unbalanced linkage, but this linkage is not complete. The alternative hypothesis states that these polymorphic variants may be in unbalanced linkage with other polymorphic variants of the gene *ESR1* or, which is less probable, with polymorphic variants of the neighboring genes [10]. If the work of Herrington *et al.* [11] is taken into consideration, one may assume that polymorphic variants A-351G and T-397C are associated with the decreased expression level of the gene *ESR1*, which, in its turn, leads to the reduction in the intensity of signal transmission from estrogen.

There are articles on the investigation of associations between polymorphic variants A-351G and T-397C of the gene *ESR1* and different reproductive disorders in women [3, 13, 19, 24] and men [7, 9, 15], but their results are rather contradictory. In addition, these articles have mostly viewed on one of specific variants of *ESR1* gene. The aim of the study was to assess genetic risk of reproductive disorders in married couples, conditioned by the polymorphic variants A-351G and T-397C of *ESR1* gene.

**Material and methods.** The investigation involved 412 persons – 206 married couples: 69 married couples (group I) with natural idiopathic sterility, lasting over 5 years, and 137 married couples (group II) with early reproductive losses in their past medical history. The exclusion criteria of the investigation were as follows: karyotype abnormalities, obesity, somatic and oncologic pathology, chronic infectious diseases and sexually

transmitted infections, azoospermia and/or presence of Y-chromosome deletions in men. The patients, involved in the study, were subject to medical and genetic consulting and survey, the collection of data about their lifestyle and bad habits. All the patients gave their informed consent for the participation in the investigation, which had been approved by the bioethics committee. The data of population frequencies for the European population, obtained from the open database of 1000 Genomes project, were used as a comparison group [1].

The molecular and genetic investigation of the polymorphic variants of the gene *ESR1* was conducted using modified protocols by the method of polymerase chain reaction with subsequent analysis of restriction fragment length polymorphisms [16, 20].

The statistical analysis of the results was conducted using the MS Excel software package and SPSS 17.0 program. The genotype frequencies for each polymorphic variant of the gene *ESR1* were checked in terms of correspondence to Hardy-Weinberg equilibrium.

The reliability of differences was determined using the criterion  $\chi^2$  at the significance level of  $p < 0.05$ . The association between the polymorphic variants of the gene *ESR1* and their combinations and the risk of developing reproductive disorders was investigated using the estimation of the odds ratio index (OR) within 95% of the confidence interval (CI). The determination

of possible models of inheritance by specific loci (codominant, dominant, recessive, over-dominant and log-additive) was conducted by the method of logistic regression in the open access program SNPStats [22], here the best model of inheritance was selected by the lowest Akaike information criterion (AIC).

**Results and discussion.** The genetic investigation determined genotype frequencies by the polymorphic variant A-351G of the gene *ESR1* and established the best models in the groups with reproductive disorders (Table 1). The established distribution of genotypes by the polymorphic variant A-351G of the gene *ESR1* in the groups with reproductive disorders had no reliable differences from theoretically expected one according to Hardy-Weinberg law.

As seen from the data of Table 1, log-additive models were the best models of inheritance in the general, first and second groups of the investigation. Here, in case of allele -351G in the general group and group I of the investigation, there was a reliable increase in the risk of developing reproductive disorders, namely, idiopathic infertility which was confirmed with the results of the statistical analysis (OR=1.34, 95% CI: 1.10-1.63 and OR=1.77, 95% CI: 1.34-2.34, respectively). Taking into consideration gender specificities regarding the function of estrogens and their receptors in the organism, on the next stage of the analysis general groups of the investigation were divided by gender, and the genetic risk models were estimated for them. The best

Table 1. The analysis of the genotype frequency distribution by the polymorphic variant A-351G of the gene *ESR1* in the investigation groups

	Number, n (%)			Best model of risk p OR (95% CI)	AIC
	-351AA	-351AG	-351GG		
<b>General groups</b>					
General group/ Population	163 (36.9)	191 (46.4)	58 (14.1)	Log-additive* 0.0036 1.34 (1.10-1.63)	1254.9
	238 (47.3)	220 (43.7)	45 (8.9)		
Group I/ Population	44 (31.9)	67 (48.6)	27 (19.6)	Log-additive* 0.0001 1.77 (1.34-2.34)	655.6
	238 (47.3)	220 (43.7)	45 (8.9)		
Group II/ Population	119 (43.4)	124 (45.3)	31 (11.3)	Log-additive 0.2 1.16 (0.92-1.45)	1011
	238 (47.3)	220 (43.7)	45 (8.9)		
<b>Men</b>					
General group, men/ Population, men	83 (40.3)	88 (42.7)	35 (17)	Recessive* 0.0088 2.13 (1.14-3.89)	612.8
	105 (43.8)	114 (47.5)	21 (8.8)		
Group I, men/ Population, men	18 (26.1)	35 (50.7)	16 (23)	Log-additive* 0.0004 2.06 (1.37-3.10)	323.2
	105 (43.8)	114 (47.5)	21 (8.8)		
Group II, men/ Population, men	65 (47.5)	53 (38.7)	19 (13.9)	Over-dominant 0.097 0.70 (0.45-1.07)	495.4
	105 (43.8)	114 (47.5)	21 (8.8)		
<b>Women</b>					
General group, women / Population, women	80 (38.8)	103 (50)	23 (11.2)	Dominant* 0.011 1.61 (1.11-2.33)	640.8
	133 (50.6)	106 (40.3)	24 (9.1)		
Group I, women/ Population, women	26 (37.7)	32 (46.4)	11 (15.9)	Log-additive* 0.031 1.53 (1.04-2.26)	338.7
	133 (50.6)	106 (40.3)	24 (9.1)		
Group II, women/ Population, women	54 (39.4)	71 (51.8)	12 (8.8)	Over-dominant* 0.028 1.59 (1.05-2.42)	513.3
	133 (50.6)	106 (40.3)	24 (9.1)		

note: reliable models of inheritance are marked \*

and statistically significant models of inheritance for men of the general group and group I were recessive and log-additive models, respectively (Table 1). Both models indicated the increase in the risk of reproductive disorders, namely, idiopathic infertility, 2.13 and 2.06 times in case of present genotype -351GG or allele 351G respectively. No reliable differences were found for men of group II which proves the absence of the impact of the mentioned male polymorphic variant of the gene on the increasing risk of early reproductive losses in the married couples.

The analysis of the best models among women (Table 1) determined that the dominant model was the best and statistically significant in the general group of women. Therefore, the risk of developing reproductive disorders increases 1.61 times if women have genotypes -351AG and -351GG compared to genotype -351AA, for which the protective effect was established. A significant log-additive model was the best among women of group I according to which the presence of allele -351G is associated with more than 1.5-fold increase in the risk of developing idiopathic infertility. Significant differences were also determined by us regarding women of group II of the investigation on the risk of developing early reproductive losses: we have established a significant 1.59-fold increase in the risk (compared to the best over-dominant model). Therefore, we can make a conclusion that, contrary to men, the women from the investigated married couples had the association of polymorphic variant A-351G of the gene *ESR1* with the risk of developing both idiopathic infert-

tility and early reproductive losses.

The results, obtained by us, are confirmed by the results of other experimental groups who demonstrated the association between the presence of genotype -351GG of the gene *ESR1* and the risk of women developing infertility [18]. Also, different experimental groups demonstrated that in case of the presence of genotype -351GG in women, there was a reliable increase in the risk of developing recurrent spontaneous abortions [17, 24]. As for men, we have not found any data on determining the polymorphic variant A-351G of the gene *ESR1* in men from the families which have reproductive disorders.

The distribution of genotype frequencies by the polymorphic variant -397C of the gene *ESR1* in the investigation groups and the results of analysis for the best model of inheritance are presented in Table 2. The distribution of genotype frequencies by the polymorphic variant -397C of the gene *ESR1* in the investigation groups corresponds to the theoretically expected ones according to Hardy-Weinberg law. The exception was found only in group II of men, who demonstrated the deviation from the Hardy-Weinberg equilibrium due to excessive number of homozygotes -391TT of the gene *ESR1* which may be explained by the presence of unbalanced linkage. The work of J. J. Galan *et al.* regarding the men with azoospermia also demonstrated the deviation from Hardy-Weinberg equilibrium due to excessive number of homozygotes -391TT of the gene *ESR1* [7].

Table 2. The analysis of the genotype frequency distribution by the polymorphic variant T-397C of the gene *ESR1* in the investigation groups

	Number, n (%)			Best model of risk P OR (95% CI)	AIC
	-397TT	-397TC	-397CC		
<b>General groups</b>					
General group/ Population	125 (30.3)	198 (48.1)	89 (21.6)	Recessive 0.12	1261
	166 (33)	249 (49.5)	88 (17.5)	1.30 (0.94-1.80)	
Group I / Population	26 (18.8)	76 (55.1)	36 (26.1)	Log-additive* 0.0006	660.1
	166 (33)	249 (49.5)	88 (17.5)	1.61 (1.22-2.12)	
Group II / Population	99 (36.1)	122 (44.5)	53 (19.3)	Over-dominant 0.18	1010.9
	166 (33)	249 (49.5)	88 (17.5)	0.82 (0.61-1.10)	
<b>Men</b>					
General group, men / Population, men	66 (32)	93 (45.1)	47 (22.8)	Recessive 0.16	617.7
	74 (30.8)	124 (51.7)	42 (17.5)	1.39 (0.87-2.22)	
Group I, men/ Population, men	10 (14.5)	39 (56.5)	20 (29)	Log-additive* 0.0028	323.2
	74 (30.8)	124 (51.7)	42 (17.5)	1.83 (1.22-2.75)	
Group II, men/ Population, men	56 (40.9)	54 (39.4)	27 (19.7)	Over-dominant* 0.022	492.8
	74 (30.8)	124 (51.7)	42 (17.5)	0.61 (0.40-0.93)	
<b>Women</b>					
General group, women / Population, women	59 (28.6)	105 (51)	42 (20.4)	Dominant 0.14	645.1
	92 (35)	125 (47.5)	46 (17.5)	1.34 (0.90-1.99)	
Group I, women/ Population, women	16 (23.2)	37 (53.6)	16 (23.2)	Dominant 0.057	339.7
	92 (35)	125 (47.5)	46 (17.5)	1.78 (0.96-3.29)	
Group II, women/ Population, women	43 (31.4)	68 (49.6)	26 (19)	Dominant 0.7	517.6
	92 (35)	125 (47.5)	46 (17.5)	1.18 (0.76-1.83)	

note: \* - reliable models of inheritance are marked

No reliable differences were found while conducting comparisons for the general group of patients. In comparison to the population group, the reliable log-additive model was determined for group I, which indicated the 1.61-fold increase in the risk of idiopathic infertility if the patients had allele -397C. In comparison with the population group, men from group I demonstrated the reliable 1.83-fold increase in the risk of idiopathic infertility according to the best log-model if allele -397C was present. According to the best over-dominant model, the protective effect was noted for group II of men if genotype -397TC of the gene *ESR1* was present, i.e. there was a considerable decrease in early reproductive losses if this male genotype was present in the married couple. In our opinion, the predominant protective impact of the heterozygous variant is conditioned by the specificities of the linked inheritance of both polymorphic variants of the gene, investigated by us. The mentioned linked inheritance can be confirmed by the analysis of genotype combinations in patients. No reliable models of inheritance were determined for the investigated groups of women, which indicates the prognostic significance of the investigated polymorphic variant notably for men, and the need of its obligatory determination notably in men from the married couples with reproductive disorders. We have not found any data on determining the polymorphic variant T-397C of the gene *ESR1* in men from the families which have reproductive disorders.

The complex assessment of the impact of the genetic component on the risk of developing reproductive disorders, using the analysis of both polymorphic variants of the gene, involved the analysis of all the possible frequencies of genotype combinations by the polymorphic variants A-351G and T-397C of the gene *ESR1* in the investigation groups. A total of 9 possible combinations of genotypes were analyzed for each group. The

reliable differences, revealed during this analysis, are presented in Table 3.

We established that the combination of genotypes -351AA/-397TT and -351AA/-397TC in the investigation groups has a protective effect regarding the risk of developing reproductive disorders: the presence of this combination of genotypes in the general group was associated with the decrease in the risk of reproductive disorders in the married couples 1.67 times, idiopathic infertility – 2.12 times, early reproductive losses – 2.27 times, and male infertility – 2.63 times. On the contrary, the presence of the combination of genotypes -351GG/-397CC was associated with the increase of the corresponding risk: reproductive disorders in married couples in general – 1.67 times, idiopathic infertility – 2.48 times, reproductive disorders in men in general – 2.13 times, and male infertility – 3.15 times. The 1.55-fold increase in the risk was demonstrated only for men from the married couples with early reproductive losses in case of the present combination of genotypes -351AA/-397TT along with the 2.45-fold decrease in the corresponding risk if the combination of genotypes -351AA/-397TC was present. The determined specificities result from the linked inheritance of not only these two loci but also others in the gene *ESR1* and indicate that the investigated genetic variants are not a decisive factor in the development of early reproductive losses in the married couples. No reliable differences were revealed in the group of women, thus, the combination of genotypes had a decisive impact notably on reproductive disorders in men from the investigated married couples.

The next stage of assessment was the analysis of haplotype frequencies in the investigation groups. The reliable differences, revealed during this analysis, are presented in Table 4.

Table 3. The reliable differences in the frequency of genotype combinations by the polymorphic variants A-351G and T-397C of the gene *ESR1*

Investigation groups	Genotype combination	Frequencies, n (%)	$\chi^2$	OR (95% CI)	p-value
General group/ Population	-351AA/-397TC	32 (7.8)/ 62 (12.3)	5.11	0.60 (0.38-0.94)	0.015
General group/ Population	-351GG/-397CC	58 (14.1)/ 45 (8.9)	5.97	1.67 (1.10-2.52)	0.0146
Group I / Population	-351AA/-397TT	26 (18.8)/ 166 (33)	10.35	0.47 (0.30-0.75)	0.0013
Group I / Population	-351GG/-397CC	27 (19.6)/ 45 (8.9)	12.25	2.48 (1.47-4.17)	0.0005
Group II / Population	-351AA/-397TC	16 (5.8)/ 62 (12.3)	8.26	0.44 (0.25-0.78)	0.004
General group, men/ Population, men	-351GG/-397CC	35 (17)/ 21 (8.8)	6.86	2.13 (1.20-3.80)	0.0088
Group I, men/ Population, men	-351AA/-397TT	10 (14.5)/ 74 (30.8)	7.23	0.38 (0.18-0.78)	0.0072
Group I, men/ Population, men	-351GG/-397CC	16 (23.2)/ 21 (8.8)	10.6	3.15 (1.54-6.44)	0.0011
Group II, men/ Population, men	-351AA/-397TT	56 (40.9)/ 74 (30.8)	3.89	1.55 (1.00-2.40)	0.0485
Group II, men/ Population, men	-351AA/-397TC	7 (5.1)/ 28 (11.7)	4.45	0.08 (0.04-0.18)	0.0349

Table 4. The reliable differences in the frequency of haplotypes by polymorphic variants A-351G and T-391C of the gene *ESR1*

Investigation groups	Haplotype	Frequencies	OR (95% CI)	p-value
General group/ Population	-351G/-397C	0.3712/ 0.3082	1.28 (1.05-1.57)	0.015
Group I / Population	-351G/-397C	0.4384/ 0.3082	1.80 (1.35-2.42)	0.0001
Group I, men/ Population, men	-351G/-397C	0.4855/ 0.325	2.10 (1.37-3.23)	0.0008
General group, women/ Population, women	-351G/-397C	0.3589/ 0.2928	1.36 (1.01-1.81)	0.04
Group I, women/ Population, women	-351G/-397C	0.3913/ 0.2928	1.56 (1.04-2.35)	0.032
Group II, men/ Population, men	-351A/-397C	0.062/ 0.1083	0.55 (0.31-0.98)	0.042

The results of the analysis demonstrate that the presence of haplotype -351G/-397C by the polymorphic variants A-351G and T-391C of the gene *ESR1* is associated with the increasing risk of developing reproductive disorders, and the maximal value (OR=2.10, 95% CI:1.37-3.23) was obtained for group I of men for the increasing risk of infertility in the married couples. On the contrary, the presence of haplotype -351A/-397C in men from the married couples with reproductive disorders is associated with the 1.82-fold decrease in the risk, i.e. with the protective effect contrary to women, for whom no effect related to early reproductive losses was determined. The association between haplotype -351G/-397C and the increasing risk of female infertility was determined in women, but the odds ratio index for the determined effect is lower compared to men.

The obtained results demonstrate the association between the polymorphic variants A-351G and T-391C of the gene *ESR1* and the risk of developing reproductive disorders – idiopathic infertility and early reproductive losses. The highest number of reliable models of inheritance was noted for the polymorphic variant A-351G of the gene *ESR1*. It is noteworthy that our results are confirmed with the results of other authors. For instance, the work of N. Anousha *et al.* showed the protective effect of the haplotype -351A/-397T regarding the risk of spontaneous abortions in women [2]. And the group of researchers, headed by H. Pan, indicated in their research that there is association between the haplotype -397C/-351G by the investigated polymorphic variants of the gene *ESR1* and the increased risk of recurrent spontaneous abortions for women [17].

It is also interesting that if the investigation groups are divided by gender, reliable differences are observed in the groups of men. Unfortunately, we have not found any literature data about the study of polymorphic variants A-351G and T-391C of the gene *ESR1* in the married couples. Only the work of R. M. Corbo *et al.* demonstrated that the presence of genotype -351AA and the combination of genotypes -351AA/-391TT of the gene *ESR1* in men is reliably associated with a higher number of children in the families [5]. As for the men from the married couples with early reproductive losses, the results of the investigation, conducted by scientists, headed by C. N. Jayasena demonstrated that men-partners of women with ERL had lower concentrations of serum testosterone and estrogen compared against the control [13]. Still, the mechanisms of this impact and their connection to the genetic factors are yet to be studied and thus require further investigation. A possible explanation may be that the genes, car-

rying the paternal “trace”, play an important role in regulating placentation. It has been illustrated with the study which demonstrated that a small number of mouse embryos from two parental genomes (androgenotes), which developed up to the implantation stages, had well-developed placenta, but demonstrated rather limited development of the embryo. On the contrary, the embryos from two maternal genomes (parthenogenotes) demonstrated better embryonic development but poor growth of placenta [13]. The interactions of paternal and maternal genotypes in the married couples require further investigation.

**Conclusions.** Therefore, during our study we have obtained the data about the molecular profile of reproductive disorders (idiopathic infertility and early reproductive losses) in the married couples by the polymorphic variants A-351G and T-391C of the gene *ESR1*. It was demonstrated that the variants of gene A-351G determine both the increasing risk of developing reproductive disorders and protective effects in the married couples. It was determined that the presence of genotype -351GG and the combination of genotypes -351GG/-397CC by the gene *ESR1* in men were associated with more than 2.5-fold increase in the risk of developing idiopathic infertility in the married couples. The association between the polymorphic variant A-351G of the gene *ESR1* and the increasing risk of developing idiopathic infertility and early reproductive losses was determined in women from the examined married couples, but it was lower – 1.5-fold. The effect, which would be more expressed in women than in men, was demonstrated neither during the analysis of variant T-391C of the gene *ESR1* nor for the combinations of genotypes by both genetic variants of haplotypes.

The obtained results demonstrated new view about the *ESR1* identical genetic mechanisms of developing idiopathic infertility and early pregnancy loss in couples. These determined specificities highlight the need of conducting genetic investigations of both *ESR1* polymorphic variants in couples and the significance of searching for phenotypic manifestations of investigated reproductive disorders which occurred due to genetic variants.

## REFERENCES

- 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation. // Nature. 2015;526(7571):68-74.
- Anousha N, Hossein-Nezhad A, Biramijamal F, Rahmani A, Maghbooli Z, Aghababaei E, et al. Association study of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with spontaneous abortion:

is this a possible reason for unexplained spontaneous abortion? // *Biomed Res Int*. 2013;256470.

3. Bahia W, Soltani I, Haddad A, Soua A, Radhouani A, Mahdhi A, et al. Association of genetic variants in Estrogen receptor (*ESR1*) and *ESR2* with susceptibility to recurrent pregnancy loss in Tunisian women: a case control study. // *Gene*. 2020;736:144406.

4. Cariati F, D'Argenio V, Tomaiuolo R. The evolving role of genetic tests in reproductive medicine. // *J Transl Med*. 2019;17(1):267.

5. Corbo RM, Ulizzi L, Piombo L, Martinez-Labarga C, De Stefano GF, Scacchi R. Estrogen receptor alpha polymorphisms and fertility in populations with different reproductive patterns. // *Mol Hum Reprod*. 2007;13(8):537-40.

6. Edgar R, Mazor Y, Rinon A, Blumenthal J, Golan Y, Buzhor E, et al. LifeMap Discovery™: the embryonic development, stem cells, and regenerative medicine research portal. // *PLoS One*. 2013;8(7):e66629.

7. Galan JJ, Buch B, Cruz N, Segura A, Moron FJ. Multilocus analyses of estrogen-related genes reveal involvement of the *ESR1* gene in male infertility and the polygenic nature of the pathology. // *Fertil Steril*. 2005;84(4):910-8.

8. Ganesh V, Venkatesan V, Koshy T, Reddy SN, Muthumuthiah S, Paul SFD. Association of estrogen, progesterone and follicle stimulating hormone receptor polymorphisms with in vitro fertilization outcomes. // *Syst Biol Reprod Med*. 2018;64(4):260-5.

9. Ge YZ, Xu LW, Jia RP, Xu Z, Li WC, Wu R, et al. Association of polymorphisms in estrogen receptors (*ESR1* and *ESR2*) with male infertility: a meta-analysis and systematic review. // *Assist Reprod Genet*. 2014;31(5):601-11.

10. Gennari L, Merlotti D, De Paola V, Calabrò A, Becherini L, Martini G, et al. Estrogen receptor, gene polymorphisms and the genetics of osteoporosis: a HuGE review. // *Am J Epidemiol*. 2005;161(4):307-20.

11. Herrington DM, Howard TD, Brosnihan KB, McDonnell DP, Li X, Hawkins GA, et al. Common estrogen receptor polymorphism augments effects of hormone replacement therapy on E-selectin but not C-reactive protein. // *Circulation*. 2002;105(16):1879-82.

12. Hewitt SC, Winuthayanon W, Korach KS. What's new in estrogen receptor action in the female reproductive tract. // *J Mol Endocrinol*. 2016;56(2):R55-71.

13. Jayasena CN, Radia UK, Figueiredo M, Revill LF, Dimakopoulou A, Osagie M, et al. Reduced testicular steroidogenesis and increased semen oxidative stress in male partners as novel markers of recurrent miscarriage. // *Clin Chem*. 2019;65(1):161-9.

14. Lee HR, Kim TH, Choi KC. Functions and physiological roles of two types of estrogen receptors, ER $\alpha$  and ER $\beta$ , identified by estrogen receptor knockout mouse. // *Lab Anim Res*. 2012;28(2):71-6.

15. Mobasser N, Nikzad H, Karimian M. Protective effect of oestrogen receptor  $\alpha$ -PvuII transition against idiopathic male infertility: a case-control study and meta-analysis. // *Reprod Biomed Online*. 2019;38(4):588-98.

16. Paliychuk OV, Polishchuk LZ, Rossokha ZI, Chekhun VF. Clinical significance of estrogen receptor gene *ESR1* SNP in cancer patients from families with oncological pathology in pedigrees. // *Oncology*. 2016; 18(4): 316-24.

17. Pan H, Suo P, Liu C, Wang J, Zhou S, Ma X, Wang B. The *ESR1* gene in unexplained recurrent spontaneous abortion. // *Syst Biol Reprod Med*. 2014;60(3):161-4.

18. Paskulin DD, Cunha-Filho JS, Paskulin LD, Souza CA, Ashton-Prolla P. *ESR1* rs9340799 is associated with endometriosis-

related infertility and in vitro fertilization failure. // *Dis Markers*. 2013;35(6):907-13.

19. Pérez-Nevot B, Royo JL, Cortés M, Lendínez AM, Reyes-Palomares A, Jiménez AJ, et al. Fetal alpha 5-reductase Val-89Leu mutation is associated with late miscarriage. // *Reprod Biomed Online*. 2017;34(6):653-8.

20. Pineda B, Hermenegildo C, Tarín JJ, Laporta P, Cano A, Garcia-Pérez MA. Alleles and haplotypes of the estrogen receptor alpha gene are associated with an increased risk of spontaneous abortion. // *Fertil Steril*. 2010;93(6):1809-15.

21. Ponglikitmongkol M, Green S, Chambon P. Genomic organization of the human oestrogen receptor gene. // *EMBO J*. 1988;7(11):3385-8.

22. Solé X, Guinó E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. // *Bioinformatics*. 2006;22(15):1928-9.

23. Vovk IB, Gorovenko NG, Trohymovich OV, Rossokha ZI. [The current approach to the treatment tactics of the threatening miscarriage of early gestation]. // *Visnyk naykovykh doslidgen*. 2015;1:87-9. Ukrainian.

24. Yin XQ, Ju HM, Guo Q, Zhao L. Association of Estrogen Receptor 1 Genetic polymorphisms with recurrent spontaneous abortion risk. // *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(15):1857-65.

## SUMMARY

### **ESR1 GENE RELATED RISK IN THE DEVELOPMENT OF IDIOPATHIC INFERTILITY AND EARLY PREGNANCY LOSS IN MARRIED COUPLES**

<sup>1,2</sup>Fishchuk L., <sup>1,2</sup>Rossokha Z., <sup>2,3</sup>Sheyko L., <sup>2,3</sup>Brisevac L., <sup>2,3</sup>Gorovenko N.

<sup>1</sup>State Institution Reference-centre for Molecular diagnostic of Public Health Ministry of Ukraine, Kyiv; <sup>2</sup>State Institute of Genetic and Regenerative Medicine National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv; <sup>3</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The aim of the work was to assess genetic risk of reproductive disorders in married couples, conditioned by polymorphic variants A-351G and T-397C of *ESR1* gene. The study involved 412 persons – 206 married couples: 69 married couples with idiopathic infertility, lasting over 5 years, and 137 married couples with early reproductive losses in their past medical history. The data of population frequencies for the European population, obtained from the open database of 1000 Genomes project, were used as a comparison group. The polymorphic variants A-351G and T-397C of *ESR1* gene were investigated using the method of polymerase chain reaction with subsequent analysis of the restriction fragment length polymorphisms.

It was determined that the presence of genetic variant -351GG (log-additive model of inheritance) and the combination of genotypes -351GG/-397CC of *ESR1* gene was associated with the increasing risk of developing male idiopathic infertility. The association of the polymorphic variant A-351G of *ESR1* gene with the increasing risk of developing idiopathic infertility (log-additive model of inheritance) and early reproductive losses (over-dominant model of inheritance) was revealed in women from the examined married couples. Significant protective effects in terms of reproductive disorders in men were found for the combinations of genotypes -351AA/-397TT and -351AA/-397TC of *ESR1* gene.



The obtained results demonstrated new view about the *ESR1* identical genetic mechanisms of developing idiopathic infertility and early pregnancy loss in couples. These determined specificities highlight the need of conducting genetic investigations of both *ESR1* polymorphic variants in couples and the significance of searching for phenotypic manifestations of investigated reproductive disorders which occurred due to genetic variants.

**Keywords:** married couples, early reproductive losses, idiopathic infertility, *ESR1*, gene.

## РЕЗЮМЕ

### **ESR1 ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ РИСК РАЗВИТИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО БЕСПЛОДИЯ И РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ В СУПРУЖЕСКИХ ПАРАХ**

<sup>1,2</sup>Фищук Л.Е., <sup>1,2</sup>Россоха З.И., <sup>2,3</sup>Шейко Л.П.,  
<sup>2,3</sup>Бришевац Л.И., <sup>2,3</sup>Горovenko Н.Г.

<sup>1</sup>Государственное учреждение Референс-центр молекулярной диагностики Министерства здравоохранения Украины; <sup>2</sup>Государственный институт генетической и регенеративной медицины Национальной академии медицинских наук Украины, Киев; <sup>3</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев, Украина

Целью исследования была оценка генетического риска репродуктивных нарушений в супружеских парах, обусловленных полиморфными вариантами A-351G и T-397C гена *ESR1*. В исследовании участвовало 206 супружеских пар (n=412): 69 супружеских пар с идиопатическим бесплодием, продолжительность более 5 лет и 137 супружеских пар с ранними репродуктивными потерями в анамнезе. В качестве группы сравнения использованы данные о частоте вариантов гена для европейской популяции, полученные из открытой базы данных проекта 1000 геномов. Полиморфные варианты A-351G и T-397C гена *ESR1* исследованы методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов.

Установлено, что наличие генетического варианта -351GG (лог-аддитивная модель наследования) и комбинации генотипов -351GG /-397CC гена *ESR1* связано с повышенным риском развития мужского идиопатического бесплодия. Выявлена ассоциация полиморфного варианта A-351G гена *ESR1* с повышенным риском развития идиопатического бесплодия (лог-аддитивная модель наследования) и ранних репродуктивных потерь (супер-доминантная модель наследования) у женщин из обследованных супружеских пар. Достоверно значимый протективный эффект к нарушению репродуктивной функции у мужчин выявлен у комбинаций генотипов -351AA/-397TT и -351AA/-397TC гена *ESR1*.

Полученные результаты продемонстрировали новый подход к идентичным *ESR1*, обусловленным генетическим механизмам развития идиопатического бесплодия и раннего прерывания беременности в супружеских парах. Выявленные особенности диктуют необходимость проведения генетических исследований обоих полиморфных вариантов гена

*ESR1* в супружеских парах и указывают на значимость поиска фенотипических проявлений генетических вариантов у пациентов с репродуктивными нарушениями.

## რეზიუმე

იდიოპათიური უნაყოფობის და ცოლ-ქმრული წყვილების ადრეული რეპროდუქციული დანაკარგების განვითარების *ESR1*-ით გამოწვეული გენეტიკური რისკი

<sup>1,2</sup>ლ. ფიშუკი, <sup>1,2</sup>პ. როსოხა, <sup>2,3</sup>ლ. შეიკო, <sup>2,3</sup>ლ. ბრიშევაცი,  
<sup>2,3</sup>ნ. გოროვენკო

<sup>1</sup>უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტროს მოლეკულური დიაგნოსტიკის რეფერენს-ცენტრი; <sup>2</sup>გენეტიკური და რეგენერაციული მედიცინის სახელმწიფო ინსტიტუტი; <sup>3</sup>პ.შუპიკის სახ. დიპლომის შემდგომი განათლების ეროვნული სამედიცინო აკადემია, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა *ESR1*-გენის A-351G და T-397C პოლიმორფული ვარიანტებით განპირობებული რეპროდუქციული დარღვევების გენეტიკური რისკის შეფასება ცოლ-ქმრულ წყვილებში. კვლევაში ჩართული იყო 206 ცოლ-ქმრული წყვილი (n=412): 69 წყვილი - 5 წელზე მეტი ხანგრძლივობის იდიოპათიური უნაყოფობით, 137 წყვილი - ადრეული რეპროდუქციული დანაკარგებით ანამნეზში. შედარების ჯგუფად გამოყენებული იყო 1000 გენომის პროექტის მონაცემთა ღია ბაზიდან მიღებული მონაცემები ამ გენის ვარიანტების შესახებ ევროპულ პოპულაციაში. *ESR1*-გენის A-351G და T-397C პოლიმორფული ვარიანტები გამკვლეულია ჯაჭვური პოლიმერაზული რეაქციის მეთოდით რესტრიქციული ფრაგმენტების სიგრძის პოლიმორფიზმის შემდგომი ანალიზით.

დადგენილია, რომ *ESR1*-გენის 351GG-გენეტიკური ვარიანტის (მემკვიდრეობის ლოგ-ადიტიური მოდელი) და 351GG /397CC-გენოტიპების კომბინაციის არსებობა დაკავშირებულია მამაკაცის იდიოპათიური უნაყოფობის განვითარების მაღალ რისკთან. გამოვლენილია *ESR1*-გენის A-351G პოლიმორფული ვარიანტის ასოციაცია იდიოპათიური უნაყოფობის (მემკვიდრეობის ლოგ-ადიტიური მოდელი) და ადრეული რეპროდუქციული დანაკარგების (მემკვიდრეობის სუპერ-დომინანტური მოდელი) განვითარების მაღალ რისკთან გამოკვლეული ცოლ-ქმრული წყვილების ქალებში. სარწმუნოდ მნიშვნელოვანი დამცავი ეფექტი მამაკაცების რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევის მიმართ გამოვლინდა *ESR1*-გენის 351AA/-397TT- და 351AA/-397TC-გენოტიპების კომბინაციის დროს.

ჩატარებული კვლევის შედეგებმა გამოავლინა ახალი მიდგომები ცოლ-ქმრულ წყვილებში იდიოპათიური უნაყოფობის განვითარების და ორსულობის ადრეული შეწყვეტის *ESR1*-ით გამოწვეული გენეტიკური მექანიზმების მიმართ. გამოვლენილი თავისებურებები მიუთითებს *ESR1*-გენის ორივე პოლიმორფული ვარიანტის გენეტიკური კვლევის აუცილებლობაზე ცოლ-ქმრულ წყვილებში, ასევე, გენეტიკური ვარიანტების ფენოტიპური გამოვლინებების ძიების მნიშვნელობაზე რეპროდუქციული დარღვევებით პაციენტებში.