

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

No 10 (319) Октябрь 2021

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 10 (319) 2021

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,  
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),  
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, Георгий Асатиани,  
Тенгиз Асатиани, Гия Берадзе, Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили,  
Нодар Гогешашвили, Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Тамар Долиашвили, Манана Жвания,  
Тамар Зерекидзе, Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе,  
Димитрий Кордзаиа, 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; 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), Tengiz Riznis (USA), Revaz Sepiashvili (Georgia)

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

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

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava,  
Giorgi Asatiani, Tengiz Asatiani, Gia Beradze, Rima Beriashvili, Leo Bokeria,  
Kakhaber Chelidze, Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Lia Dvaladze, Tamar Doliashvili,  
Ketevan Ebralidze, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili,  
Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani,  
Guram Kiknadze, Dimitri Kordzaia, Irina Kvachadze, Nana Kvirvelia, 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.com](http://www.geomednews.com)

## 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. რენტგენოგრაფიების 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>Abdul Basith Sh., Makinyan L., Wessam A., Airapetov G., Aude F., Shindiev K.</b> SUBJECTIVE AND CLINICAL OUTCOMES OF SURGERY FOR CORRECTION OF RHEUMATOID FOREFOOT DEFORMITIES .....	7
<b>Кравченко В.И., Беридзе М.М., Лазоришинец В.В.</b> РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ПАТОЛОГИИ ДУГИ, ВОСХОДЯЩЕЙ И НИСХОДЯЩЕЙ ГРУДНОЙ АОРТЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДИКИ ГИБРИДНОГО «ХОБОТА СЛОНА» .....	13
<b>Gatserelia Z.</b> QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER AFTER ORGAN-PRESERVING TREATMENT .....	17
<b>Borysenko A., Timokhina T., Kononova O.</b> COMBINED CARIES AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE .....	22
<b>Khabadze Z., Ahmad W., Nazarova D., Shilyaeva E., Kotelnikova A.</b> TREATMENT OF CHRONIC APICAL PERIODONTITIS: IN A SINGLE OR MULTIPLE VISITS? (REVIEW) .....	28
<b>Узденова З.Х., Залиханова З.М., Гагагажева З.М., Шаваева Ф.В., Маршенкулова З.З.</b> ФИЗИЧЕСКИЕ ЛЕЧЕБНЫЕ ФАКТОРЫ В ЭТАПНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ РОДИЛЬНИЦ С РАНАМИ ПРОМЕЖНОСТИ ПОСЛЕ ВАКУУМ-ЭКСТРАКЦИИ ПЛОДА .....	31
<b>Багацкая Н.В., Дынник В.А., Гавенко А.А., Верхошанова О.Г.</b> АНОМАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ: НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И СРЕДОВЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА .....	36
<b>Gorina L., Krylova N., Rakovskaya I., Goncharova S., Barkhatova O.</b> APPLICATION OF A COMPREHENSIVE APPROACH FOR EVALUATION OF TREATMENT EFFECTIVENESS OF MYCOPLASMA INFECTION IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA .....	41
<b>Алдибекова Г.И., Абдрахманова С.Т., Лим Л.В., Панавиене В., Старосветова Е.Н.</b> ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН И РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 50 ЛЕТ .....	45
<b>Чочия А.Т., Геладзе Н.М., Гогберашвили К.Я., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З., Капанадзе Н.Б.</b> МЕНТАЛЬНОЕ И РЕЧЕВОЕ РАЗВИТИЕ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ РЕГИОНАХ ГРУЗИИ .....	52
<b>Lominadze Z., Chelidze K., Chelidze L., Lominadze E.</b> COMPARISON OF THE OSCILLOMETRICALLY MEASURED AORTIC PULSE WAVE VELOCITY, AUGMENTATION INDEX AND CENTRAL SYSTOLIC BLOOD PRESSURE BETWEEN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND CHRONIC CORONARY SYNDROME .....	58
<b>Masik N., Matviichuk M., Masik O.</b> BONE FORMATION MARKERS (N-TERMINAL PROPEPTIDE TYPE I ROCOLLAGEN, OSTEOCALCIN AND VITAMIN D) AS EARLY PREDICTORS OF OSTEOPOROSIS IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE .....	64
<b>Kekenadze M., Kvirkvelia N., Beridze M., Vashadze Sh., Kvaratskhelia E.</b> CLINICAL CHARACTERISTICS OF ALS IN GEORGIAN PATIENTS .....	71
<b>Хелемендик А.Б., Рябокоть Е.В., Рябокоть Ю.Ю.</b> ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ, УРОВНЕМ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ И СТЕПЕНЬЮ ВЫРАЖЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПО ДАННЫМ НЕИНВАЗИВНЫХ ТЕСТОВ У НВeAg-НЕГАТИВНЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В.....	76
<b>Гусейналиева В.Н.</b> СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ В ПЕРВИЧНОМ МЕДИЦИНСКОМ ЗВЕНЕ ГОРОДА И СЕЛА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ .....	81

<b>Mialovytska O., Nebor Y.</b> ANALYSIS OF RELATIONSHIP BETWEEN POLYMORPHISM OF MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G) GENES IN THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC STROKE IN YOUNG PATIENTS.....	87
<b>Гасюк Н.В., Мазур И.П., Попович И.Ю., Радчук В.Б.0</b> КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 – ЧТО НЕОБХОДИМО ЗНАТЬ СТОМАТОЛОГУ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ? .....	93
<b>Türk S.M., Öztürk Z., Karataş D., Gönüllü E.</b> INACTIVATED COVID-19 VACCINE CAN INDUCE REACTIVE POLYARTHRITIS IN OLDER PATIENTS: REPORT OF TWO CASES .....	100
<b>Al-Omary Obadeh M., Bondar S.A.</b> ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND PATHOGENETIC PHENOTYPES OF LOCALIZED SCLERODERMA .....	102
<b>Cengiz H., Varim C., Demirci T., Cetin S., Karacaer C., Koçer H.</b> THE FAMILIAL HYPOCALCIURIC HYPERCALCEMIA PRESENTED WITH ADVANCED HYPERCALCEMIA AND EXTREMELY HIGH PARATHORMON LEVELS (CASE REPORT) .....	108
<b>Фалёва Е.Е., Маркова М.В., Харций Е.Н., Панфилова Г.Б., Чачибая Н.В.</b> ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА .....	112
<b>Мурадян А.Е., Мардяян М.А., Мкртчян С.А., Секоян Е.С.</b> ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ НЕКОТОРЫМИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФИЗИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ АРМЕНИИ .....	118
<b>Dzhoraieva S., Zapolsky M., Shcherbakova Y., Goncharenko V., Sobol N.</b> INCREASING THE EFFICIENCY OF BACTERIOLOGICAL DIAGNOSIS OF UREGENITAL TRICHOMONIASIS USING THE IMPROVED NUTRIENT MEDIUM.....	124
<b>Tuziuk N., Kramar S., Nebesna Z., Zaporozhan S.</b> EFFECT OF XENOGRAFTS SATURATED WITH SILVERNANOCRYSTALS ON HISTOLOGICAL STRUCTURE OF THE SKIN IN THE DYNAMICS OF EXPERIMENTAL THERMAL INJURY.....	128
<b>Осипенко С.Б., Хромагина Л.Н., Ходаков И.В., Макаренко О.А.</b> ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПАСТЫ ЧЕРНИКИ LIQBERRY® ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2.....	133
<b>Metreveli M., Kodanovi L., Jokhadze M., Bakuridze A., Berashvili D., Meskhidze A</b> STUDY OF THE BIOACTIVE COMPOUNDS CONTENT IN THE FLOWERS OF <i>Polianthes tuberosa</i> L. INTRODUCED BY GREEN TECHNOLOGIES .....	138
<b>Кикалишвили Б.Ю., Сулаквелидзе Ц.П., Малания М.А., Турабелидзе Д.Г.</b> СОДЕРЖАНИЕ ЛИПИДОВ И СОПУТСТВУЮЩИХ ИМ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В РАСТЕНИЯХ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В ГРУЗИИ.....	143
<b>Yachmin A., Yeroshenko G., Shevchenko K., Perederii N., Ryabushko O.</b> MONOSODIUM GLUTAMATE (E621) AND ITS EFFECT ON THE GASTROINTESTINAL ORGANS (REVIEW) .....	147
<b>Кравчук О.В., Налуцишин В.В., Балан М.В., Осмолян В.А., Домбровская Е.Н.</b> ПРАВОВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ ЭКСПЕРТА-ПСИХИАТРА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СУДЕБНО-ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ .....	152
<b>Deshko L., Lotiuk O., Sinkevych O., Kravtsova Z., Kudriavtseva O., Cherniak I.</b> THE HUMAN RIGHT TO QUALITY MEDICAL CARE: CHANGING THE PARADIGM OF INTERNATIONAL COOPERATION BETWEEN STATES AND INTERACTION OF PUBLIC AUTHORITIES AND LOCAL SELF-GOVERNMENT IN FOREIGN COUNTRIES.....	160
<b>Lomidze N., Pochkhidze N., Japaridze N., Zhvania M.</b> FINE ARCHITECTURE OF THE HIPPOCAMPUS IN ADOLESCENT, ADULT AND AGED RATS. ELECTRON MICROSCOPIC STUDY .....	165

имели полиартрит, развившийся после вакцинации. Ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела были отрицательными, пациенты хорошо отвечали на краткосрочную стероидную терапию, артрит был нерезистентным.

#### რეზიუმე

არააქტიური COVID-19 ვაქცინამ შეიძლება გამოიწვიოს რეაქტიული პოლიართრიტი ხანდაზმულ პაციენტებში (შემთხვევები პრაქტიკიდან)

ს. თურქი ზ.ოზთიურქო, დ.კარატაშუ, ე.გენიულიუ

საქარიას უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, რევმატოლოგიის განყოფილება, შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტი, თურქეთი

რეაქტიული ართრიტი წარმოადგენს მწვავე, სტერილურ, არასასურველ და ანთებით ართროპათიას, რო-

მელიც წარმოიშევა ინფექციური პროცესის შედეგად. რეაქტიული ართრიტის პროვოცირება ხდება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის, შარდ-სასქესო სისტემის და სასუნთქი გზების ინფექციებით, ასევე, არის შემთხვევები, როდესაც რეაქტიული ართრიტი გამოწვეულია ვაქცინაციის შედეგად. ლიტერატურაში აღერილია შემთხვევები რეაქტიული ართრიტის განვითარებისა ტეტანუსის, კომბინირებული დიფტერია-პოლიომიელიტი-ტეტანუსის, ჰეპატიტი B ან გრიპის ვაქცინაციის შემდეგ ძირითადად ახალგაზრდებში.

ავტორების მიერ აღწერილია რეაქტიული ართრიტის განვითარების 2 შემთხვევა ხანდაზმულ პაციენტებში (70 წელზე მეტი) COVID-19 ვაქცინაციის შემდეგ (CoronaVac, Sinovac). ორივე პაციენტს განუვითარდა პოლიართრიტი.

რევმატოიდული ფაქტორი და ანტიბირთვული ანტი-სხეულები უარყოფითი იყო და პაციენტები კარგად პასუხობდნენ მოკლევადიან სტეროიდულ თერაპიას, ართრიტი არ იყო რეზისტენტული.

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND PATHOGENETIC PHENOTYPES OF LOCALIZED SCLERODERMA

Al-Omary Obadeh M., Bondar S.A.

National Pirogov Memorial Medical University, Department of Skin and Venereal Diseases, Vinnytsia, Ukraine

The prevalence of scleroderma is 32-45 cases per 100,000 population, the second most common disease after lupus erythematosus from the group of diffuse connective tissue diseases [5,18]. To nowadays, the etiology of localized scleroderma remains incompletely learned [22]. It is believed that the disease occurs due to a complex interaction of genetic and exogenous factors. There are several pathogenetic pathways ("models") for the development of localized scleroderma. In addition to genetic predisposition, the pathology of the microcirculatory tract and microcirculation disorders play an important role [5,10].

The importance of endothelial dysfunction in the implementation of localized scleroderma is evidenced by the fact that the disease develops mainly in the vascular wall and in structural elements of connective tissue [3,4]. There is spasm and obliteration of blood vessels. Tissue ischemia and cytokine imbalance in localized scleroderma induce endothelial cell damage, which is accompanied by the development of endothelial dysfunction (proliferative, vascular, adhesive) [8,11].

According to researchers, in patients with scleroderma, high levels of plasma ET-1 can contribute to vascular damage by regulating vascular growth factors and inducing vascular remodeling, which is an important mechanism of skin fibrosis [1].

Other studies indicate that vascular endothelial growth factor (VEGF) is a potent angiogenic peptide and a major regulator of vascular growth. Hypoxia and tissue ischemia lead to the expression of angiogenic growth factors, including VEGF-A [6]. Due to its relationship with both normal and abnormal angiogenesis,

VEGF has become an attractive target for both proangiogenic and antiangiogenic therapy. It is believed that the expression of VEGF and its receptors increases in the skin of patients with scleroderma. However, data on the content of VEGF-A in different clinical forms are quite contradictory. In particular, dysregulation of VEGF-A may be associated with microangiopathy, atherosclerotic and stenotic lesions [15]. Therefore, it is advisable to determine the level of this cellular regulator in this pathology.

In addition, the role of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in the pathogenesis of scleroderma has been reported. VCAM-1 induces a number of pro-inflammatory cytokines in the body, such as IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ , which initiate the binding of monocytes to activated and damaged endothelial cells. In the future, monocytes can promote costimulation and transmigration of inflammatory cells into the extracellular matrix and cause disruption of angiogenesis. When overexpressed, these adhesion molecules can be detected in a circulating soluble form and are considered markers of basic activity and endothelial damage. In addition, the expression of VCAM-1 can be induced by TNF- $\alpha$  in a dose-dependent manner [13]. Other studies have shown that VCAM-1 expression correlates with disease activity and severity [16].

At the same time, there are a limited number of studies examining the role of endothelin-1, vascular endothelial growth factor (VEGF-A) and cell adhesion molecules (VCAM) in the pathogenesis of local scleroderma, which determines the relevance of the proposed study.

The objective of the study - to establish the lesions of vascular, proliferative, adhesion functions of endothelium by the content of endothelin-1, vascular endothelial growth factor and cellular adhesion molecules in different clinical forms of localized scleroderma, depending on the duration of the disease and the age of patients; to analyze the relationships between different aspects of endothelial dysfunction.

**Material and methods.** The study included 78 patients with localized scleroderma (main group) and 35 healthy individuals (control group). Patients were hospitalized in the "Vinnytsia Regional Clinical Dermatological and Venereological Center of the Vinnytsia Regional Council" from 2019 to 2021 and were admitted to the hospital during the manifestation or exacerbation of the disease. Criteria for inclusion in the study were: the presence of signs of localized scleroderma (typical erythema, edema, compaction); no signs of systematic process; written informed consent to participate in the study under the Helsinki Declaration of Patients' Rights.

At the beginning of the study, all patients underwent clinical (detailed collection of complaints, history of the disease, careful objective examination), laboratory (general, biochemical), enzyme-linked immunosorbent assay methods (endothelin-1 content, vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) and adhesion molecule vascular endothelium (VCAM-1) concentration in plasma).

The mean age of the people was  $44.2 \pm 17.6$  years (10-81 years). According to the gender distribution, among the persons included in the study, the predominance of women (73 persons, 64.6%) compared to men (40 persons, 35.4%) was noted. The main and control groups were comparable in age and gender, table. 1

To study the proliferative activity of the endothelium, the level of angiogenesis factor (human vascular endothelial growth factor - VEGF), isoform VEGF-165, pg/ml (BioSource International (USA)) was determined. To set the adhesive peculiarities of endothelium the concentration of VCAM-1 in plasma was measured (Bender MedSystems (USA)). Endothelin-1 concentration was determined using Biomedica kits (Canada). All enzyme-linked immunosorbent assays were performed by sandwich by enzyme-linked immunosorbent assay.

For statistical analysis of the obtained results we have used a package of general purpose data processing programs "Statistica for Windows" version 7.0 (Stat Soft inc., USA). The normality of the distribution was checked using the Kolmogorov-Smirnov test. Since the distribution of digital values of endothelial dysfunction markers was probably different from normal, the indicators are presented as the median (Me) as a measure of position, the upper (Q75) and lower quartiles (Q25) as a measure of scattering. The significance of the difference was determined by the Kraskel-Wallis H-test and the Mann-Whitney U-test (in the case of independent samples). Spearman's rank correlation coefficient was used to assess the degree of dependence between variables. At  $p$ -level  $< 0.05$  discrepancies were considered statistically significant.

The protocol of examination of patients was approved at the meeting of the commission on bioethical examination of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine.

Table 1. Gender and age characteristics of the main and control groups

Parameters	Main	Control group	p
<b>Age, years:</b>			
mean age	43,2±7,28	39,5±8,10	>0,05
min.-max.	(10-81)	(27-55)	
<b>Women, (abs./%)</b>	51 (65,4%)	22 (62,9%)	>0,05
<b>Men, (abs./%)</b>	27 (34,6%)	13 (37,1%)	>0,05

*p* – is the probability of the difference in gender and age characteristics between the observation groups

The protocol was drawn up in accordance with the basic principles of the Declaration of Helsinki on Biomedical Research (1974), adapted at the 41st International Assembly in Hong Kong (September 1989), in which man acts as their object. It adheres to such basic principles as respect for the individual, patient awareness, risk and benefit assessment. In general, this protocol reflects the ethical principles in relation to people who are the subjects of the survey, set out in the Belmont Report (April 18, 1979).

**Results and discussion.** It was found that the content of endothelin-1 (ET-1) in localized scleroderma increased in 2.44 times compared with almost healthy individuals - 8.69 (6.53-10.2) pg/ml against 3.56 (2.69) -4.53) pg/ml, Fig. 1.

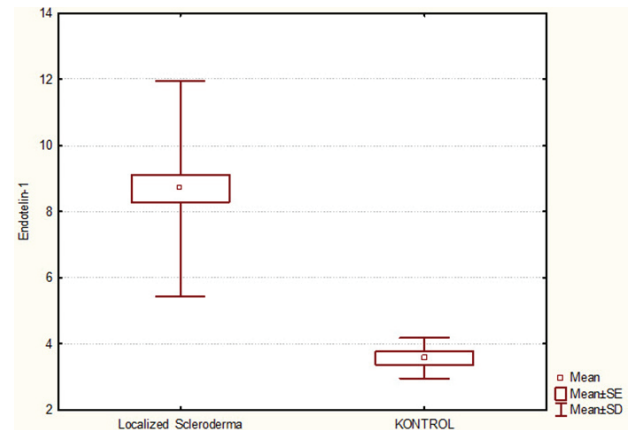


Fig. 1. Endothelin-1 content in patients with localized scleroderma and subjects of the control group, pg/ml

There was also a significant increase in the proliferative function of the endothelium and an increase in the content of VEGF-A in localized scleroderma (445.9 (218.5-644.9) pg/ml) compared with a group of healthy individuals (96.6 (99.3-110, 4) pg/ml,  $p < 0.05$ ), Fig. 2.

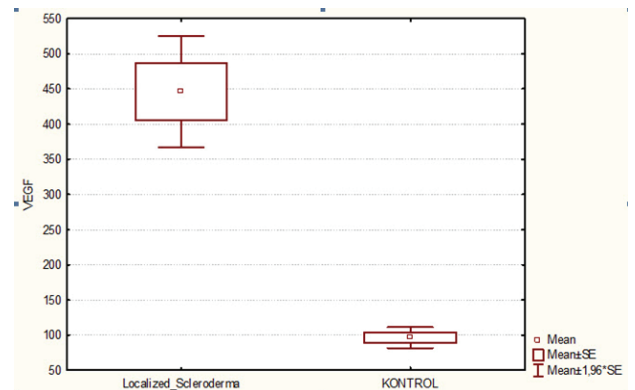


Fig. 2. The content of vascular endothelial growth factor in patients with localized scleroderma and persons in the control group, pg/ml

The increase in the aggregation properties of endothelium-1 in localized scleroderma was associated with a probable increase in the content of the cell adhesion molecule compared with almost healthy individuals,  $p < 0.05$ , Fig. 3.

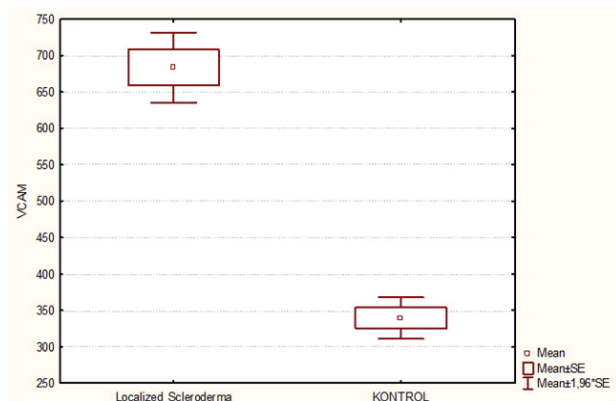


Fig. 3. The content of the cell adhesion molecule VCAM-1 in patients with localized scleroderma and individuals of the control group, pg/ml

When comparing the plasma levels of ET-1 in patients with different clinical forms of localized scleroderma, it was found that the content of endothelin-1 probably did not differ in patients with plaque (8.83 (6.53-10.7) pg/ml), linear scleroderma (7.53 (5.97-9.07) pg/ml) and scleroatrophic lichen (9.03 (7.44-10.3) pg/ml), table. 2. However, in idiopathic Pazini-Pierini atrophoderma the level of this biomarker was probably higher (10.1 (5.43-17.8) pg/ml,  $p < 0.05$ ), which may explain the special pathogenesis of this clinical form, table. 2.

When assessing the content of vascular endothelial growth factor in cutaneous forms of scleroderma, it was found that the highest content of the marker was observed in the classic plaque-like form ( $p < 0.05$ ), the lowest - in idiopathic Pazini-Pierini atrophoderma ( $p < 0.05$ ), probably not different in scleroatrophic lichen and linear scleroderma ( $p > 0.05$ ), table. 2.

In our work, we did not prove a significant difference in the content of the adhesion molecule in different clinical forms of localized scleroderma - plaque, linear, scleroatrophic lichen and idiopathic Pazini-Pierini atrophoderma, table. 2.

No gender differences were found in endothelin-1 content between women (8.64 (6.53-10.2) pg/ml) and men (8.80 (5.97-10.8) pg/ml),  $p > 0.05$ .

However, a higher content of VEGF-A was found in female patients - 418.8 (179.6-629.9) pg/ml against men - 361.1 (110.4-454.4) pg/ml, fig. 4. In addition, women had a higher level of VCAM-1 (655.3 (462.5-871.2) pg/ml) compared to men, (602.8 (455.5-820.2) pg/ml, Fig. 5,  $p < 0.05$ ). That is, in female patients, the proliferative-adhesive phenotype of the pathogenesis of scleroderma prevailed.

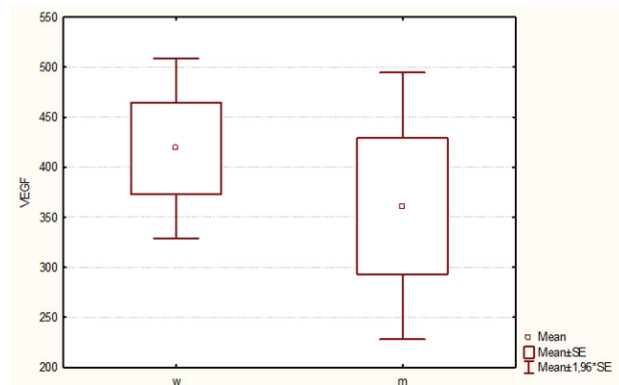


Fig. 4. The content of vascular endothelial growth factor in men and women with localized scleroderma, pg/ml

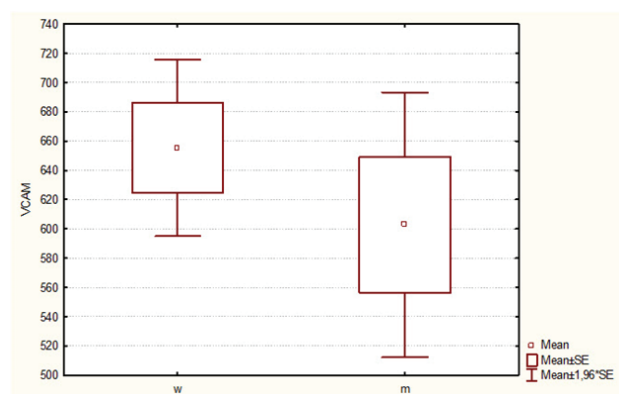


Fig. 5. The content of the cell adhesion molecule VCAM-1 in men and women suffering from localized scleroderma, pg/ml.

Assessments of age variability of scleroderma phenotypes showed a probably higher content of endothelin-1 content in both very young patients ( $p < 0.05$ ) and in elderly patients ( $p < 0.05$ ), table. 3.

It should also be noted the U-age dependence of the proliferative phenotype of localized scleroderma: high levels of VEGF-A were found in patients under 20 years of age, with a significant decrease in angiogenic factor in patients 20-35 years and a further increase from 35 to 55 years. The predominance of the proliferative phenotype in localized scleroderma was also found in patients older than 55 years,  $p < 0.05$ , table. 3.

The analysis of the age dependence of the content of VCAM-1 revealed a U-shaped dependence and dominance of the adhesive phenotype in patients younger than 20 years ( $p < 0.05$ ) and patients aged 55-70 years ( $p < 0.05$ ), Table. 3.

That is, in the age groups up to 20 years and at the age of 55-70 years the adhesive-proliferative phenotype of the pathogenesis of localized scleroderma was representative.

Table 2. The content of plasma endothelin-1, VEGF, VCAM-1 in patients with various clinical forms of localized scleroderma, pg/ml

Clinical form	Endothelin-1	VEGF	VCAM-1
Plaque scleroderma	8,83 (6,53; 10,7)	487,9* (226,9; 684,4)	683,6 (493,1; 878,0)
Scleroatrophic lichen	9,03 (7,44; 10,3)	320,9 (109,8; 531,9)	748,7 (540,1; 957,2)
Linear scleroderma	7,53 (5,97; 9,07)	374,3 (163,6; 454,4)	667,4 (524,2; 882,6)
Idiopathic Pazini-Pierini atrophoderma	10,1 (5,43; 17,8)*	251,2* (195,0; 320,2)	646,8 (505,1; 871,2)

note: \* - probable difference of the parameters in comparison with other groups



Table 3. The content of endothelin-1 VEGF, VCAM-1 in patients with localized scleroderma depending on age, pg/ml

Age, years	Endothelin-1	VEGF	VCAM-1
Younger than 20	10,0 (6,98; 12,2)*	424,3 (229,3; 662,9)*	672,0 (462,4; 882,2)*
20-35	7,69 (5,96; 10,0)	150,3 (77,5; 163,7)	594,5 (358,3; 899,7)
35-55	7,69 (5,89; 10,0)	393,6 (108,8; 703,9)	569,6 (318,8; 752,4)
55-70	8,25 (6,98; 9,93)	490,0 (226,9; 659,9)*	688,9 (493,5; 878,0)*
Older than 70	11,2 (6,63; 15,0)*	353,4 (189,1; 528,1)	596,3 (421,7; 714,5)

note: \* - the probability of the difference between the groups of comparison.

Table 4. The content of endothelin-1 VEGF, VCAM-1 in patients with localized scleroderma depending on the duration of the disease, pg/ml

Duration of course, years	Endothelin-1	VEGF	VCAM-1
up to 2 years	9,15 (6,63; 10,2)*	499,0 (220,3; 741,4)*	745,0 (620,0; 920,2)*
2-6 years	8,13 (6,66; 10,2)	459,1 (192,6; 662,9)	689,3 (493,6; 852,4)
more than 6 years	9,37 (6,02; 10,8)*	382,1 (229,3; 553,9)	625,9 (505,1; 834,3)

note: \* - the probability of the difference between the groups of comparison

By estimating the content of endothelin-1 levels depending on the duration of the disease, the presence of a vasospastic phenotype was established when the disease lasted more than 6 years, Table. 4.

The proliferative phenotype due to the increase in the level of vasculoendothelial growth factor prevailed in the early progression of the disease - in the first 2 years after the onset of clinical manifestations against a group of patients with slow progression - more than 6 years ( $p < 0,05$ ), table. 4.

The dominance of the adhesive phenotype was proved for patients with rapidly progressing form of localized scleroderma ( $p < 0,05$ ), compared with moderately progressive and slowly progressive, table. 4.

That is, the pathogenesis of the disease is polymorphic and there are several pathogenetic pathways ("models") of VS development. Therefore, the next task was to analyze the relationship between vasospastic and proliferative endothelial functions in patients with localized scleroderma.

In particular, a probable direct regression relationship ( $r = 0,24$ ,  $p < 0,05$ ) was found between the marker of endothelial proliferative function (VEGF-A) and the marker of vascular function - endothelin-1, Fig. 6.

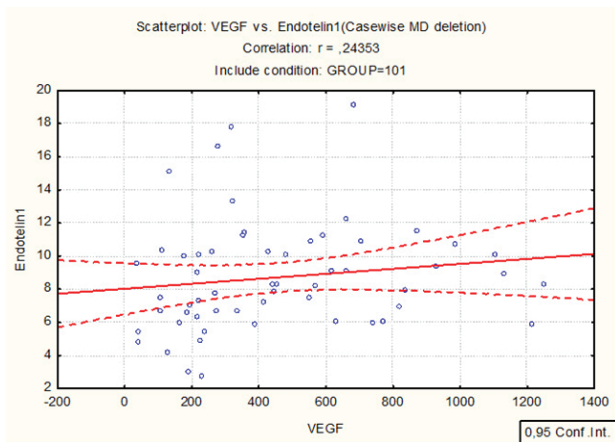


Fig. 6. Regression relationship between endothelin-1 and VEGF-A

This model of pathogenesis was represented by the following equation of linear regression: Endothelin-1 = 8,0286 + 0,00150

\* VEGF. That is, the pathogenesis of localized scleroderma, on the one hand, is determined by characteristic microcirculatory disorders and various manifestations of endothelial dysfunction. On the other hand, these are autoimmune changes in the cytokine profile.

In a study by Fleming J. N. et al. proved that an important part of the pathogenesis of the disease are disorders of microcirculation, the general patterns of which are represented in localized scleroderma disorders of tissue blood flow, permeability, transcapillary metabolism, hemostasis and rheological properties of blood. Cascade disturbances of microcirculation are characterized by destruction of an endothelium of microvessels, reduplication of basal membranes of capillaries, intimate proliferation of smooth muscle cells with hyperproduction of collagen (type III) and increase in tendency to vasoconstriction, intravascular changes in the form of aggregation of cellular elements of blood and others cells. [9].

In our work, the role of endothelial dysfunction in localized scleroderma is considered, which is also compared with the work of Müller-Ladner U. et al. [12]. We proved a damage of vascular endothelial function and an increase in endothelin-1 levels by 2.44 times compared with almost healthy individuals ( $p < 0,05$ ).

In the publications of Tardieu M. et al., it is indicated that in the microcirculation system in local scleroderma there are immunopathological, connective tissue and other reactions involving the vascular wall and adjacent tissues. Identified certain morphological differences depend on the activity of the pathological process, but in each disease, the genesis and nature of vascular damage differs significantly [17].

In our own study in idiopathic atrophodermia, the level of endothelin-1 was probably higher ( $p < 0,05$ ) than in other clinical forms. The vasospastic type of pathogenesis of localized scleroderma was also established both in young patients under 20 years of age ( $p < 0,05$ ) and in elderly patients older than 70 years ( $p < 0,05$ ).

According to researchers mind, VEGF-A is a sign of manifestation of a rapidly progressing clinical form of localized scleroderma, where the dominant mechanism, in addition to autoimmune, may be a disorder of endothelial proliferative function [19, 23]. In our work, a significant increase in endothelial proliferation in terms of VEGF-A content in localized scleroderma compared with a group of almost healthy individuals ( $p < 0,05$ ). Assessments of gender dependence revealed a higher content of VEGF-A in female patients



versus male patients ( $p < 0.05$ ). The level of vasculoendothelial growth factor probably increased with early disease progression - in the first 2 years after the onset of clinical manifestations against a group of patients with slow progression - more than 6 years ( $p < 0.05$ ). In addition, there was a U-shaped age dependence of the pathogenesis of the disease: high levels of VEGF-A were found in patients under 20 years of age ( $p < 0.05$ ), with a significant decrease in angiogenic factor in patients 20-35 years ( $p < 0.05$ ) and a further increase from 35 to 55 years ( $p < 0.05$ ) pg/ml. The maximum content of vascular endothelial growth factor in localized scleroderma was found in patients after 55 years,  $p < 0,05$ .

It is believed that the proliferative phenotype is a pathogenetic feature of the rapidly progressing clinical form of localized scleroderma, where the dominant mechanism, in addition to autoimmunity, may be a changing of endothelial proliferative function [2,7].

On the other hand, there are studies in which the authors believe that the initiating factor in the development of localized scleroderma is endothelial damage caused by direct or indirect exposure to antiendothelial antibodies capable of activating the expression of adhesion molecules by endothelial cells (circulating IC molecules between cells) vascular endothelial adhesion molecules (VCAM) [14]. At the initial stages of the pathological process in the skin of patients with localized scleroderma perivascular infiltrate is detected, against which the microvascular system undergoes functional and structural changes with the most pronounced vascular damage of the papillary layer of the epidermis. In patients with localized scleroderma on the surface of endothelial cells and fibroblasts found an increase in the expression of ICAM-1 molecules by 25%, only on the surface of endothelial cells - VCAM-1 by 19% [6].

In our work, a significant increase in the content of the adhesion molecule VCAM in the cutaneous form of scleroderma compared with almost healthy individuals ( $p < 0.05$ ). When assessing the gender dependence of VCAM content, women had a higher level of biomarker compared to men ( $p < 0.05$ ). The analysis of the age dependence of the content of the adhesion molecule revealed a U-shaped dependence - the highest content in patients up to 20 years ( $p < 0.05$ ) and patients aged 55-70 years ( $p < 0.05$ ). Thus, the dominance of the adhesive phenotype of the pathogenesis of localized scleroderma was proved for patients with a rapidly progressive form ( $p < 0.05$ ), compared with moderately progressive and slowly progressive.

Furthermore, the authors believe that the mediators activated during the "coagulation cascade" enhance the destruction of the endothelium, supporting the cycle of damage and subsequent repair of the vascular wall with reduplication of basement membranes, intimal proliferation of smooth muscle cells, and promotes collagen development, immune disorders. A characteristic scleroderma microangiopathy develops, which is organically associated with pathology of CT metabolism [20, 21].

**Conclusions.** The level of biomarkers of endothelial dysfunction in patients with localized scleroderma - endothelin-1, vascular endothelial growth factor and cell adhesion molecules is associated with different phenotypes of the disease - vasospastic, proliferative or adhesive. Defining the pathogenetic model of the disease will provide an opportunity to predict the course of the disease, improve the diagnosis and treatment of localized scleroderma. The model of vasospastic-proliferative phenotype can be represented by the linear regression equation:

$$\text{Endothelin-1} = 8,0286 + 0,00150 * \text{VEGF}.$$

**Acknowledgements.** "The research was supported and funded by the Ministry of Health of Ukraine".

## REFERENCES

1. Abraham D, Distler O. How does endothelial cell injury start? The role of endothelin in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2007; 9 (Suppl 2): S2. doi: 10.1186/ar2186.
2. Antoniou K.M., Trachalaki A., Tzouveleki A., et al. A role of antifibrotics in the treatment of Scleroderma-ILD. *Pulmonology.* 2020; 26 (1): 1-2. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.08.004.
3. Berger M., Steen V. D. Role of anti-receptor autoantibodies in pathophysiology of scleroderma. *Autoimmun Rev.* 2017; 16(10): 1029-1035. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.019. Epub 2017 Aug 1.
4. Bruni C., Frech T., Manetti M., et al. Vascular Leaking, a Pivotal and Early Pathogenetic Event in Systemic Sclerosis: Should the Door Be Closed? *Front Immunol.* 2018; 9: 2045. doi: 10.3389/fimmu.2018.02045. eCollection 2018.
5. Careta M.F., Romiti R. Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update. *An. Bras. Dermatol.* 2015; 90 (1): 62-73. doi: 10.1590/abd1806-4841.20152890.
6. De Santis M., Ceribelli A., Cavaciocchi F., et al. Nailfold videocapillaroscopy and serum VEGF levels in scleroderma are associated with internal organ involvement. *Autoimmunity Highlights.* 2016. 7; 1: 1-9.
7. Distler O., Cozzio A. Systemic sclerosis and localized scleroderma: current concepts and novel targets for therapy. *Sem. in Immunopathol.* 2016; 38 (1): 87-95.
8. Eckes B., Wang F., Moinzadeh P., Hunzelmann N., Krieg T. Pathophysiological Mechanisms in Sclerosing Skin Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2017; 4: 120. doi: 10.3389/fmed.2017.00120.
9. Fleming J. N., Nash R. A., Mahoney W. M. Jr., Schwartz S. M. Is scleroderma a vasculopathy? *Curr Rheumatol Rep.* 2009; 11(2): 103-10. doi: 10.1007/s11926-009-0015-3.
10. Giuggioli D., Manfredi A., Lumetti F., Colaci M., Ferri C. Scleroderma skin ulcers definition, classification and treatment strategies our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2018; 2: 155-164. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.020.
11. Kajihara I., Jinnin M., Honda N., et al. Scleroderma dermal fibroblasts overexpress vascular endothelial growth factor due to autocrine transforming growth factor  $\beta$  signaling. *Mod. Rheumatol.* 2013; 23 (3): 516-524. doi: 10.1007/s10165-012-0698-6.
12. Müller-Ladner U., Distler O., Ibbá-Manneschi L., Neumann E., Gay S. Mechanisms of vascular damage in systemic sclerosis. *Autoimmunity.* 2009; 42(7): 587-95. doi: 10.1080/08916930903002487.
13. Rabquer B. J., Hou Y., Galdo F. D., et al. The proadhesive phenotype of systemic sclerosis skin promotes myeloid cell adhesion via ICAM-1 and VCAM-1. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48(7): 734-740.
14. Rodríguez-Salgado P., García-Romero M.T. Morfea: revisión práctica de su diagnóstico, clasificación y tratamiento. *Gac. Med. Mex.* 2019; 155 (5): 522-531. doi: 10.24875/GMM.18004288.
15. Shenavandeha S., Eskandar T. T., Nazariniaad K. S. M. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF), soluble VEGF receptor-1 (sVEGFR-1) and sVEGFR-2 in systemic sclerosis patients: Relation to clinical manifestations and capillaroscopy findings. *The Egyptian Rheumatologist.* 2017; 39 (1): 19-24.

16. Thakkar V., Patterson K. A., Stevens W., et al. Increased serum levels of adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 in systemic sclerosis are not specific for pulmonary manifestations. *Clin Rheumatol.* 2018; 37(6):1563-1571. doi: 10.1007/s10067-018-4081-7.
17. Tardieu M., Rybojad M., Peffault de Latour R., et al. Localized edema with sclerodermatous evolution: a possible form of skin chronic graft-versus-host disease associated with endothelial activation. *Blood.* 2013; 122 (3): 463–465.
18. Tolkachjov S. N., Patel N. G., Tollefson M. M. Progressive hemifacial atrophy: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 39. doi: 10.1186/s13023-015-0250-9.
19. Trojanowska M. Cellular and molecular aspects of vascular dysfunction in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6(8): 453-60. doi: 10.1038/nrrheum.2010.102. Epub 2010 Jun 29.
20. Tsou P.-S., Haak A. J., Khanna D., Neubig R. R. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 8. Current and future drug targets in fibrosis: focus on Rho GTPase-regulated gene transcription. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2014; 307(1): C2-13. doi: 10.1152/ajpcell.00060.2014. Epub 2014 Apr 16.
21. Tsou P.S., Sawalha A.H. Unfolding the pathogenesis of scleroderma through genomics and epigenomics. *J. Autoimmun.* 2017; 83: 73-94. doi: 10.1016/j.jaut.2017.05.004.
22. Vehe R. K., Riskalla M. M. Collagen Vascular Diseases: SLE, Dermatomyositis, Scleroderma, and MCTD. *Pediatr Rev.* 2018. 39; 10: 501–515.
23. Viac J., Schmitt D., Claudy A. Plasma vascular endothelial growth factor levels in scleroderma are not correlated with disease activity. *Acta Derm Venereol.* 2000; 80(5): 383.

## SUMMARY

### ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND PATHOGENETIC PHENOTYPES OF LOCALIZED SCLERODERMA

**Al-Omary Obadeh M., Bondar S.A.**

*National Pirogov Memorial Medical University, Department of Skin and Venereal Diseases, Vinnytsia, Ukraine*

There are several pathogenetic models of localized scleroderma. At the same time, studies examining the role of endothelin-1, vascular endothelial growth factor (VEGF-A) and cell adhesion molecule-1 (VCAM) are limited.

Objectives - to learn the nature of disorders of vascular, proliferative, adhesive functions of the endothelium on the content of endothelin-1, VEGF-A and VCAM-1 in localized scleroderma.

The study included 78 patients with localized scleroderma and 35 healthy individuals (mean age - 44.2±17.6 years, 73 women (64.6%), 40 men (35.4%). All patients underwent clinical, laboratory, enzyme-linked immunosorbent assay examination (endothelin-1, VEGF-A, VCAM-1).

In the local form of scleroderma, there are the number of disorders of vascular, proliferative and adhesive functions of the endothelium, with an increase in endothelin-1 ( $p<0.05$ ), VEGF-A ( $p<0.05$ ) and VCAM-1 ( $p<0.05$ ) content. In idiopathic atrophodermia, the level of endothelin-1 was probably higher ( $p<0.05$ ). The vasospastic type of pathogenesis of localized scleroderma was established in patients under 20 years of age ( $p<0.05$ ) and in patients older than 70 years ( $p<0.05$ ). U-shaped age dependence of pathogenesis was noted: high content of VEGF-A in patients under 20 years

of age ( $p<0.05$ ) and after 35 years ( $p<0.05$ ). Higher levels of VCAM-1 were found in women compared to men ( $p<0.05$ ). The analysis of the age dependence of the content revealed a U-shaped dependence of VCAM-1 - the highest content in patients under 20 years ( $p<0.05$ ) and in patients 55-70 years ( $p<0.05$ ).

The level of biomarkers of endothelial dysfunction in patients with localized scleroderma - endothelin-1, VEGF and VCAM is associated with different phenotypes of the disease course - vasospastic, proliferative or adhesive.

**Keywords:** localized scleroderma, phenotypes, endothelial dysfunction, endothelin-1, vascular endothelial growth factor, vascular cell adhesion molecule-1.

## РЕЗЮМЕ

### ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ ЛОКАЛЬНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

**Аль-Омари Обадех М., Бондарь С.А.**

*Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра кожных и венерических болезней, Украина*

Существует несколько патогенетических моделей очаговой склеродермии, однако количество исследований, изучающих роль эндотелина-1, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) и молекулы клеточной адгезии-1 (VCAM), ограничено.

Цель исследования - определить характер нарушений сосудистой, пролиферативной, адгезивной функций эндотелия по содержанию эндотелина-1, фактора роста эндотелия сосудов и молекул клеточной адгезии-1 при очаговой склеродермии.

Исследовано 78 пациентов с очаговой склеродермией и 35 здоровых лиц: средний возраст - 44,2±17,6 года, 73 (64,6%) женщины, 40 (35,4%) мужчин. Всем пациентам проведено клиническое, лабораторное, иммуноферментное обследование (эндотелин-1, VEGF-A, VCAM-1).

При очаговой форме склеродермии наблюдается ряд нарушений сосудистой, пролиферативной и адгезивной функций эндотелия с увеличением содержания эндотелина-1 ( $p<0,05$ ), VEGF-A ( $p<0,05$ ) и VCAM-1 ( $p<0,05$ ). При идиопатической атрофодермии выявлен рост уровня эндотелина-1 ( $p<0,05$ ). Вазоспастический тип патогенеза очаговой склеродермии установлен у пациентов в возрасте до 20 лет ( $p<0,05$ ) и у пациентов старше 70 лет ( $p<0,05$ ). Отмечена U-образная возрастная зависимость патогенеза: высокое содержание VEGF-A у пациентов до 20 лет ( $p<0,05$ ) и после 35 лет ( $p<0,05$ ). Более высокие уровни VCAM-1 выявлены у женщин в сравнении с мужчинами ( $p<0,05$ ). Анализ возрастной зависимости содержания выявил U-образную зависимость VCAM-1 - наибольшее содержание у пациентов в возрасте до 20 лет ( $p<0,05$ ) и у пациентов 55-70 лет ( $p<0,05$ ).

Таким образом, следует заключить, что уровень биомаркеров эндотелиальной дисфункции - эндотелина-1, VEGF и VCAM у пациентов с очаговой склеродермией связан с различными фенотипами течения заболевания - вазоспастическим, пролиферативным или адгезивным.

რეზიუმე

ენდოთელური დისფუნქცია და ლოკალური სკლეროდერმიის პათოგენეზური ფენოტიპები

მ. აღ-ომარი ობადეს, ს.ბონდარი

ვინიცას ნაპროვოვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კანისა და ვენერიულ სნეულებათა კათედრა, უკრაინა

არსებობს კეროვანი სკლეროდერმიის რამდენიმე პათოგენეზური მოდელი, თუმცა, კვლევები, სადაც შესწავლილია ენდოთელინი-1-ის, სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორის (VEGF-A) და უჯრედული ადჰეზიის მოლეკულა-1-ის (VCAM) როლი არაა მრავალრიცხოვანი.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ენდოთელიუმის სისხლძარღვოვანი, პროლიფერაციული და ადჰეზიური ფუნქციების დარღვევების შეფასება ენდოთელინი-1-ის, სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორის და უჯრედული ადჰეზიის მოლეკულა-1-ის შემცველობის ტრილში კეროვანი სკლეროდერმიის დროს.

გამოკვლეულია 78 პაციენტი კეროვანი სკლეროდერმიით და 35 ჯანმრთელი პირი: საშუალო ასაკი - 44,2±17,6 წელი; 73 (64,6%) - ქალი, 40 (35,4%) - მამა-

კაცი. ყველა პაციენტს ჩაუტარდა კლინიკური, ლაბორატორიული, იმუნოფერმენტული კვლევა (ენდოთელინი-1, VEGF-A, VCAM-1). კეროვანი სკლეროდერმიის დროს აღინიშნა ენდოთელიუმის სისხლძარღვოვანი, პროლიფერაციული და ადჰეზიური ფუნქციის დარღვევები და ენდოთელინი-1-ის ( $p<0,05$ ), VEGF-A-ს ( $p<0,05$ ) და VCAM-1-ის ( $p<0,05$ ) შემცველობის მატება. იდიოპათიური ატროფოდერმიის დროს გამოვლინდა ენდოთელინი-1-ის დონის მომატება ( $p<0,05$ ). კეროვანი სკლეროდერმიის ვაზოსპასტიური ტიპი დადგენილია 20 წლამდე ( $p<0,05$ ) და 70 წელზე მეტი ( $p<0,05$ ) ასაკის პაციენტებში. აღინიშნა პათოგენეზის U-ს მაგვარი ასაკობრივი დამოკიდებულება: VEGF-A-ს მაღალი შემცველობა 20 წლამდე ასაკის ( $p<0,05$ ) და 35 წელზე მეტი ასაკის ( $p<0,05$ ) პაციენტებში. VCAM-1-ის უფრო მაღალი დონე გამოვლინდა ქალებში, მამაკაცებთან შედარებით ( $p<0,05$ ). შემცველობის ასაკობრივი დამოკიდებულების ანალიზით გამოვლინდა VCAM-1-ის U-ს მაგვარი დამოკიდებულება - მაქსიმალური შემცველობა 20 წლამდე ( $p<0,05$ ) და 55-70 წლის ( $p<0,05$ ) ასაკის პაციენტებში. ავტორები დაასკინან, რომ ენდოთელური დისფუნქციის ბიომარკერების (ენდოთელინი-1, VEGF-A და VCAM-1) დონე კეროვანი სკლეროდერმიის მქონე პაციენტებში დაკავშირებულია დაავადების მიმდინარეობის სხვადასხვა ფენოტიპთან – ვაზოსპასტიური, პროლიფერაციული ან ადჰეზიური.

## THE FAMILIAL HYPOCALCIURIC HYPERCALCEMIA PRESENTED WITH ADVANCED HYPERCALCEMIA AND EXTREMELY HIGH PARATHORMON LEVELS (CASE REPORT)

<sup>1</sup>Cengiz H., <sup>2</sup>Varim C., <sup>1</sup>Demirci T., <sup>1</sup>Cetin S., <sup>2</sup>Karacaer C., <sup>3</sup>Koçer H.

<sup>1</sup>Sakarya University Research and Education Hospital, Department of Endocrinology and Metabolism;

<sup>2</sup>Sakarya University Medicine Faculty, Department of Internal Medicine;

<sup>3</sup>Sakarya University Research and Education Hospital, Department of General Surgery, Turkey

The most common cause of hypercalcemia in outpatient services is primary hyperparathyroidism (PH). Familial Hypocalciuric Hypercalcemia (FHH) is easily confused with PH. Approximately 2% of cases examined as hyperparathyroidism are proven to be FHH. Mild hypercalcemia concomitant normal PTH levels, low urine calcium and family history are helpful clues in differential diagnosis. Here we examined the case of FHH which was thought to be complete PH in terms of presentation.

**Case Report.** Our case is 51 year old woman admitted to outpatient clinic because of weakness, muscle and joint pain. In the first laboratory test, Parathormone (PTH) was found at 134.6 pg/ml (N:15-68 pg/ml), with Calcium (Ca) at 12.1 mg/dl (N: 8.4-10.4 mg/dl). The patient was then referred to the Duzce University Hospital Endocrinology Clinic with probable diagnosis of PH. After evaluation of the patient in that clinic she had referred to surgery for parathyroidectomy.

She was admitted to Sakarya University Hospital General Surgery Clinic. Reevaluation in the clinic revealed similar re-

sults, with PTH:257pg/ml; Ca: 12.4 mg/dl; P: 2.4mg/dl; and 25 OH D vitamin levels of less than 7 ng/ml (N: 20-50ng/ml). The 24-hour urine Ca was 77. 11mg/d (N: 0-250 mg/day). However, Parathyroid Ultrasonography and 99 Technetium-Sestamibi (MIBI) Scanning did not detect any adenomatous focus due to the high calcium and PTH levels. Probable preliminary diagnosis was considered in favor of PH and surgery was planned. Subtotal complementary thyroidectomy for multinodular goiter and four gland exploration and mass excision (thought to be parathyroid adenoma during the operation) were performed. Pathological examination found a lymphoid, normal parathyroid tissue and Hashimoto's thyroiditis.

In postoperative period, the expected decreases in PTH and Ca levels did not occur. Ultrasound, Parathyroid SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) and MRI (Magnetic Resonance Imaging) did not detect any adenoma focus (Pictures 1 and 2). Due to a family history of hypercalcemia, she was referred to our clinic for evaluation of familial hypercalcemic disorders.