

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

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; 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 Kvirkevelia, 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, 4th 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

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 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.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 დაიცვათ 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:

Abdul Basith Sh., Makinyan L., Wessam A., Airapetov G., Aude F., Shindiev K. SUBJECTIVE AND CLINICAL OUTCOMES OF SURGERY FOR CORRECTION OF RHEUMATOID FOREFOOT DEFORMITIES	7
Кравченко В.И., Беридзе М.М., Лазоришинец В.В. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ПАТОЛОГИИ ДУГИ, ВОСХОДЯЩЕЙ И НИСХОДЯЩЕЙ ГРУДНОЙ АОРТЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДИКИ ГИБРИДНОГО «ХОБОТА СЛОНА»	13
Gatserelia Z. QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER AFTER ORGAN-PRESERVING TREATMENT	17
Borysenko A., Timokhina T., Kononova O. COMBINED CARIES AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	22
Khabadze Z., Ahmad W., Nazarova D., Shilyaeva E., Kotelnikova A. TREATMENT OF CHRONIC APICAL PERIODONTITIS: IN A SINGLE OR MULTIPLE VISITS? (REVIEW)	28
Узденова З.Х., Залиханова З.М., Гагагажева З.М., Шаваева Ф.В., Маршенкулова З.З. ФИЗИЧЕСКИЕ ЛЕЧЕБНЫЕ ФАКТОРЫ В ЭТАПНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ РОДИЛЬНИЦ С РАНАМИ ПРОМЕЖНОСТИ ПОСЛЕ ВАКУУМ-ЭКСТРАКЦИИ ПЛОДА	31
Багацкая Н.В., Дынник В.А., Гавенко А.А., Верхошанова О.Г. АНОМАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ: НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И СРЕДОВЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА	36
Gorina L., Krylova N., Rakovskaya I., Goncharova S., Barkhatova O. APPLICATION OF A COMPREHENSIVE APPROACH FOR EVALUATION OF TREATMENT EFFECTIVENESS OF MYCOPLASMA INFECTION IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA	41
Алдибекова Г.И., Абдрахманова С.Т., Лим Л.В., Панавиене В., Старосветова Е.Н. ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН И РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 50 ЛЕТ	45
Чочия А.Т., Геладзе Н.М., Гогберашвили К.Я., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З., Капанадзе Н.Б. МЕНТАЛЬНОЕ И РЕЧЕВОЕ РАЗВИТИЕ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ РЕГИОНАХ ГРУЗИИ	52
Lominadze Z., Chelidze K., Chelidze L., Lominadze E. 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
Masik N., Matviichuk M., Masik O. 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
Kekenadze M., Kvirkvelia N., Beridze M., Vashadze Sh., Kvaratskhelia E. CLINICAL CHARACTERISTICS OF ALS IN GEORGIAN PATIENTS	71
Хелемендик А.Б., Рябокоть Е.В., Рябокоть Ю.Ю. 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
Гусейналиева В.Н. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ В ПЕРВИЧНОМ МЕДИЦИНСКОМ ЗВЕНЕ ГОРОДА И СЕЛА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ	81

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

ANALYSIS OF RELATIONSHIP BETWEEN POLYMORPHISM OF MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G) GENES IN THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC STROKE IN YOUNG PATIENTS

¹Mialovyt'ska O.,² Nebor Y.

¹Taras Shevchenko National University of Kyiv, department of Internal Medicine;

²City Clinical Ambulance Hospital, department of Neurosurgery N2, Ukraine

Ischemic stroke in young patients belongs to the category of multifactorial diseases that develop due to a complex interaction of genetic factors and factors of external environment. There is a general tendency towards an increase in its frequency [1-3].

Research works that have been conducted in the last decade indicate that some genetic characteristics are additional risk factors for stroke development in young people [4,5]. The genetic predisposition to cerebral ischemia is realized due to the additive effect of several genes (gene-dose effect) [4,6]. Besides, the increased risk of stroke is a result of genotype interactions with external influences or dynamic factors. The genetic influence on the risk of developing a stroke depends on the age. The age factor is more significant when the disease develops at a young age, as there is no enough time for a significant change in the phenotype under the influence of external influences and dynamic factors [1,7].

More than 600 single nucleotide polymorphisms have been described, some of them can affect the activity of the MTHFR enzyme and cause an increase in the level of homocysteine in the blood. It has been proved that two nucleotide polymorphisms are of the greatest practical importance - C677T in exon 4 (rs 1801133) and A1298C in exon 7 (rs1801131). The influence of polymorphic variants C677T and A1298C of the MTHFR gene on the development of cardiovascular diseases, oncological diseases, cognitive disorders and pathological course of pregnancy has been also described [8,9].

The MTR gene is mapped on chromosome 5 at the locus 5p15.3 - p15.2. In this gene, various types of mutations and several polymorphic variants are described (one of them is the A2756G polymorphism). A2756G polymorphism reduces the activity of the MTR enzyme by 4 times. This polymorphism is very common in the population, the frequency of heterozygous carriers of the A2756G allele is about 45.0-50.0%, and homozygous carriers - 25% [10,11].

It has already been proved that development and features of the clinical course of most diseases, especially cardiovascular diseases, largely depend on the patient's genotype, determining the characteristics of the response of endogenous enzymatic systems.

Most investigations focus on the study of the C677T polymorphism of the MTHFR gene and the risk of ischemic stroke. A synergistic effect between increased homocysteine levels and MTHFR gene polymorphism has been clearly established [12]. It has been proved that MTHFR C677T can be considered a genetic factor in the development of ischemic stroke [12-15].

At the same time in the scientific literature there is an insufficient number of works, analyzing the relationship of gene polymorphism MTHFR (S677T), MTHFR (A1298C) and MTR (A2756G) in the development of ischemic stroke in young people.

The aim of our investigation was to study the role of polymorphic variants of folate metabolism genes encoding methylenetetrahydrofolate reductase (C677T and A1298C gene MTHFR) and methionine synthase (A2756G of the MTR gene) and their combinations in the development of ischemic stroke in young people.

Material and methods. The study included main group of 61 young patients (60.7% of men and 39.3% of women) with

acute ischemic stroke. The age of patients ranged from 18 to 44 years (mean age 36.5±3.73 years) according to the recommendations of WHO experts. The control group included 29 people (55.2% of men and 44.8% of women) of middle age with ischemic stroke (average age 51.6±3.1 years).

The patients have been examined in the neurological department of the Kiev City Clinical Hospital No. 3 and the Kiev City Clinical Emergency Hospital. The research period covers 2017–2020 years.

Venous blood, taken under sterile conditions in test tubes containing (K2 EDTA, 11.7 mmol) was used for molecular genetic research. The tubes were labeled and frozen at -70° C. PureLink Genomik DNA Kits For purification of genomik DNA, manufactured by INVITROGEN (USA), were used to isolate genomic DNA. At the first stage, incubation with Digestion Buffer and proteinase K was carried out and the products of denaturation and lysis were removed by centrifugation; they were additionally incubated with RNase in order to prevent contamination.

The unified TagMan Mutation Detection Assays Lifa-Technology (USA) was used to analyze polymorphic DNA loci. The polymorphisms used were MTHFR C677T (rs 1801133), MTHFR A1298C (rs 1801131), MTR A2756G (variant A66G) (rs1805087). The incubation of the test material with a system of primers, which flank the DNA regions of genes, was carried out in the presence of heat-resistant DNA polymerase in an automatic amplifier Gene Amp PCR System 7500 (Applied Biosystems, USA). The obtained data was processed using the Real Time PCR program synchronized with the amplifier.

Polymorphic variants of the MTHFR (C677T), MTHF (A1298C), MTR (A2756G) genes were analyzed using the polymerase chain reaction (PCR) method and restriction fragment length polymorphism (RFLP) followed by visualization in 2% agarose gel. Separation of amplification products was carried out in 2% agarose gel prepared in 1x TVE buffer (90 mM Tris-HCl, 90 mM boric acid, 2 mM EDTA, pH 8.0) by horizontal electrophoresis.

To visualize the results of electrophoresis, the gels were stained with 1% ethidium bromide solution at the rate of 5 µl per 50 ml of molten gel. DNA fragments were visualized on a UV-Transilluminator with a wavelength of 310 nm in the form of orange-red stripes. The polymerase chain reaction was carried out using kits for detecting polymorphisms in the human genome by SNP-express PCR with subsequent detection of products.

DNA was isolated from whole blood using DIAtom DNA Prep kits (Isogens). The method is based on the use of a lysis reagent with guanidine isocyanate, which is intended for lysis of cells, solubilization of cellular debris, and denaturation of cellular nucleases. In the presence of a lysing reagent, DNA is actively sorbed on the Nucleo S-sorbent, then it is easily washed from proteins and salts with an alcohol solution. Subsequently, DNA is extracted from the sorbent and transferred into sterile DNA and RNA free microtubes.

The resulting DNA can be directly used to carry out the polymerase chain reaction. The kit allows you to isolate high molecular weight DNA (40-50 thousand base pairs of high purity (OD 260/280 nm 1.6-2.0) from fresh biological material. The yield of pure DNA from 100 µl of whole blood is 3-5 µg. In the

process of DNA isolation, we followed the recommendations in the commercial kit and performed the manipulations according to the protocol.

The study of the level of homocysteine was carried out using the method of enzyme-linked immunosorbent assay. The study of homocysteine was carried out in blood plasma by the method of solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) on a semi-automatic analyzer RT2100C (RAYTO) (China) using an incubator-shaker for microplates PST-60HL-4 (BioSun) (Latvia) and an automatic plate washer-washer Bio -Rad PW 40. Homocysteine was determined using Axis-Shield (UK) reagents cat # FHCY100 sensitivity 0.10 µmol/L with CV <20% measuring range from 2.0 to 50.0 µmol/L. According to the manufacturer's data, control samples of human origin had the following concentrations (M [range], µmol/L): low level 7 [5.6-8.4]; average 12.5 [10.0-15.0]; high [20.0-30.0]; according to the literature, the reference interval is 5-15 µmol/l.

The results of the frequency of the presence of polymorphic variants of folic acid metabolism genes (MTHFR, MTR) in young patients with ischemic strokes and individuals in the control group were subject to statistical analysis (Statistika 6.0 program) with determination of the odds ratio (OR) at 95% confidence interval (CI), Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. The reliability score was determined using nonparametric tests (Mann-Whitney test) for the analysis of small samples.

Results and discussion. Polymorphism of the MTHFR gene is widely studied in connection with the risk of developing acute cerebrovascular pathology. In a population, 3 variants of the genotype for the MTHFR gene are possible: A/A (normal), A/G (heterozygote), G/G (mutant variant, homozygote).

Table 1 shows that the homozygous variant of the genotype (genotype G/G) was 60% (12 patients) among patients with atherothrombotic subtype of ischemic stroke in the main group, which indicates a significantly reduced activity of the MTHFR enzyme. In the control group, the homozygous variant of the genotype was 44.4% (8 patients) ($p < 0.05$).

When comparing the level of homocysteine in blood plasma with different allelic variants of the MTHFR gene, it was shown that in patients with homozygous variant G/G, a high level of homocysteine is recorded - 18.9 ± 4.8 ng/ml (genotype A/A - 12.4 ± 4 , 2 ng/ml, A/G - 12.9 ± 4.8 ng/ml, $p = 0.045$) (Table 2).

As can be seen from the presented Table 3, the main group there showed an increased risk of ischemic stroke in the presence of genotypes 677CT (OR=2.39; CI=1.12-5.06) and 677TT (OR=4.45; CI=1.08-25.44) by the MTHFR gene. When conducting a comparative analysis of the A1298C polymorphism of the MTHFR gene, genotype 1298CC (OR=1.45; CI=0.46-3.99) and genotype 1298AC (OR=2.4; CI=1.6-5.9) were significant. At the same time, a comparative analysis of the A2756G polymorphism of the MTR gene showed that GG (OR=2.68; CI=1.10-7.06) was statistically significant. An increase in the development of ischemic brain lesions was found in the presence of polymorphic variants of CT for the MTHFR gene, AC for the MTHFR gene, and GG for the MTR gene.

An increase in the risk of ischemic brain lesions was found in young people in the presence of polymorphic variants ST + TT (CI=1.8-10.9) for the MTHFR gene, AC + CC (CI=1.31-6.32) for the MTHFR gene, AG + GG (CI=1.57 -10.08) for the MTR gene.

As can be seen from the presented table 4, there is an increase in the risk of ischemic stroke in young people in the presence of the C677T and A1298C genotypes of the MTHFR gene, and there is a tendency to an increase in risk with the joint influence of the T677T genotypes of the MTHFR/G2756G gene of the MTR gene; A1298C of the MTHFR gene/G2756G of the MTR gene.

Thus, the determination of the C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene makes it possible to predict the development of ischemic stroke in young people before the clinical manifestations of this disease and early prevention in patients with various risk factors for the development of acute ischemic stroke.

Table 1. Frequency of MTHFR polymorphism genotypes in patients with ischemic stroke (atherothrombotic and cardioembolic subtypes), n (%)

Genotype	Main group (n=61)		Control group (n=29)		Credibility differences
	Ischemic stroke subtype		Ischemic stroke subtype		
	Atherothrombotic	Cardio embolic	Atherothrombotic	Cardioembolic	
A/A	1 (5%)	22 (53.7%)	3 (16.7%)	4 (36.3%)	$P > 0.05$
A/G	7 (35%)	10 (24.3%)	7 (38.9%)	3 (27.4%)	$P > 0.05$
G/G	12 (60%)	9 (22%)	8 (44.4%)	4 (36.3%)	$P < 0.05$

A/A - "neutral" - normal activity of the MTHFR enzyme; A/G - "heterozygote with a mutant allele" - reduced enzyme activity MTHFR; G/G - "homozygote with a mutant allele" - significantly reduced activity of the MTHFR enzyme; $p < 0.05$ - statistically significant differences in indicators between the main and control groups

Table 2. Plasma homocysteine level in young patients with ischemic stroke with different allelic variants of the MTHFR gene (mmol/L), $M \pm m$

A/A (1) n=13	A/G (2) n=14	G/G (3) n=22	Validity of differences
12.4±4.16	12.9±4.81	18.9±4.92	R 1-2 > 0.05 R 1-3 < 0.05 R 2-3 < 0.05

note: 1 - A/A, 2 - A/G, 3 - G/G, the significance of differences was assessed using the Mann-Whitney test

Table 3. Comparison of the frequency of genotypes of genes in young people with ischemic stroke (main group) and the control group, n (%)

Gene/ polymorphical	Geno- type	The main group (n=61)		Control group (n=29)		Statistical parameters		
		n	%	n	%	Significance of differences P	Odds ratio OR	Trust interval 95% CI
MTR (A2756G)	AA	14	22.95	13	44.82	0.003	0.25	0.12-0.47
	AG	19	31.15	10	34.48	0.230	1.83	0.59-4.76
	GG	28	45.90	6	20.70	0.051	2.68	1.10-7.06
	AG + GG	47	77.05	16	55.17	0.003	4.32	1.57-10.08
MTHFR (C677T)	CC	18	29.50	14	48.28	0.011	0.33	0.07-0.84
	CT	27	44.26	13	44.82	0.031	2.39	1.12-5.06
	TT	16	26.24	2	6.90	0.041	4.45	1.08-25.44
	ST + TT	43	70.49	15	51.72	0.002	4.48	1.80-10.90
MTHFR (A1298C)	AA	21	34.43	17	58.62	0.031	0.45	0.19-0.98
	AC	25	40.98	7	24.14	0.029	2.49	1.06-5.99
	CC	15	24.59	5	17.24	0.662	1.45	0.46-3.99
	AC + CC	40	65.57	12	41.37	0.02	2.66	1.31-6.32

Table 4. Comparison of combinations of polymorphic gene variants MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C) and MTR (A2756G) in persons of the main and control groups, n (%)

Combination genotypes	The main		Control		Statistical parameters		
	Group (n=61)		Group (n=29)		Odds ratio (OR)	Significance of differences (P)	Confidence inter- val (95% CI)
	n	%	n	%			
MTHFR (C677T) + MTHFR (A1298C)							
CC/AA	3	4.91	fourteen	49.28	0.08	0.003	0.03-0.21
CT/AC	fourteen	22.95	6	20.69	3.73	0.041	1.15-12.62
MTHFR (C677T) + MTR (A2756G)							
CC/AA	five	8.19	18	62.07	0.09	0.001	0.03-0.32
TT/GG	eight	13.11	one	3.45	-	0.023	-
MTHFR (A1298C) + MTR (A2756G)							
AA/AA	2	3.28	17	58.62	0.13	0.02	0.03-0.6

In recent decades, due to the intensive development of molecular genetics, genetic causes of hyperhomocysteinemia have been discovered – mutations genes encoding enzymes for the metabolism of this amino acid. At present, nucleotide substitutions in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene, accompanied by a decrease in the enzyme activity and a change in its thermal stability, are already quite well studied [10, 16]. The genetic predisposition to cerebral ischemia is realized

as a result of the manifestation of polymorphism of genes encoding methylenetetrahydrofolate reductase (C677T and A1298C of the MTHFR gene) and methionine synthase (A2756G of the MTR gene) [17], which play a leading role in the metabolism of homocysteine [18].

The most common polymorphism of the MTHFR gene is the substitution of cytosine (C) for thymine (T) at position 677, which promotes the conversion of alanine to valine at amino

acid 222 [19]. C677T polymorphism leads to a decrease in enzyme activity and, as a result, to an increase in homocysteine concentration [20]. In the literature, there is conflicting data on the relationship between the C677T polymorphism of the MTHFR gene and the risk of ischemic stroke in young people. Research by Pirinen JB et al. (2015), Ozer IS et al. (2015) [21, 22] revealed close associations between gene polymorphism and the risk of ischemic stroke, in other works this relationship has not been proved [23].

As a result of the conducted molecular genetic studies, we found out that in young patients homozygote for the minor allele C/C for A1298C of the MTHFR gene polymorphism and T/T for C677T of the MTHFR gene and G/G for A2756G of the MTR gene polymorphism increase the risk of ischemic stroke in comparison with carriers of A/A for A1298C, C/C for C677T gene MTHFR and A/A by A2756G of MTR gene. Increased risk of ischemic brain lesions in the presence of polymorphic variants ST + TT (CI=1.8-10.9) for the MTHFR gene, AC + CC (CI=1.31-6.32) for the MTHFR gene, AG + GG (CI=1.57-10.08) for the MTR gene has been described. A significant increase in resistance to the development of ischemic stroke in young people with the CC genotype for the MTHFR gene, the AA genotype for the MTHFR gene, and the AA genotype for the MTR gene has been proved.

At the same time, there are isolated reports in the literature on the effect of combinations of polymorphic variants of CT and TT for the MTHFR gene, AC and CC for the MTHFR gene and AG and GG for the MTR gene on the risk of developing the disease. [9,24].

Conclusions. The patients of the main group with the homozygous variant G/G showed a statistically significant high level of homocysteine compared with patients with the A/A genotype and A/G. (p<0.05).

It has been shown that young people are homozygous for the minor allele C/C for A1298C of the MTHFR gene polymorphism and T/T for the C677T of the MTHFR and G/G according to A2756G polymorphism of the MTR gene increase the risk of ischemic stroke in comparison with carriers of A/A according to A1298C, C/C according to C677T of the MTHFR gene and A/A according to A2756G of the MTR gene.

REFERENCES

1. Nan Zhang, Lin Zhang, Qiu Wang, Jingwei Zhao, Jia Liu. Cerebrovascular risk factors associated with ischemic stroke in a young non-diabetic and non-hypertensive population: a retrospective case-control study. // BMC Neurol. 2020: vol.20 (1).-424
2. Мищенко Т. С. Эпидемиология цереброваскулярных заболеваний и организация помощи больным с мозговым инсультом в Украине. // Український вісник психоневрології. 2017; Т. 25, вип. 1.: С. 22-24
3. Mohammed Tahar Si Larbi, Waleed al Mangour, Iram Saba, Dhekra Al Naqeb, Zaina Swapna Faisal, Sana Omar, Fatima Ibrahim. Ischemic and Non-ischemic Stroke in Young Adults – A Look at Risk Factors and Outcome in a Developing Country. // Cureus. 2021: Vol.13(8) e.17079
4. Xing-Zhen Zheng, Xiao-Lin Bian, Zhe-Hong Sun, Hai-Dong Wang. Interaction between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and environment with susceptibility to ischemic stroke in Chinese population. // Ann Indian Acad Neurol. Jul-Aug 2020;23(4).P.491-495.
5. Mayte E. van Alebeek, R. Arntz, M. Ekker, N. Synhaeve, N.

Maaijwee, H. Schoonderwaldt, M. J. van der Vlugt, E. V. van Dijk, L. Rutten-Jacobs, F. de Leeuw. Risk factors and mechanisms of stroke in young adults: The FUTURE study. // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2018;38(9).p.1631-1641.

6. Добрынина Л.А. Калашникова Л.А., Патрушева Н.Л., Коваленко Т.Ф., Патрушев Л.И. Полиморфизм генов 5,10-метилентетрагидрофолат-редуктазы, протромбина и V фактора свертывания крови у молодых больных с ишемическим инсультом //Клиническая медицина . 2012; 3: 34-37.

7. Schneider Siim, Kornejeva A., Vibo Riina, Korv Janika. Risk factors and etiology of young ischemic stroke patients in Estonia . // Stroke Res. Treat. 2017; 8075697.

8. Bao-Sheng Zhou, Guo-Yun Bu, Mu Li, Bin-Ge Chang and Yi-Pin Zhou Tagging SNPs in the MTHFR gene and risk of ischemic stroke in a Chinese population // Int J Mol Sci. 2014; 15(5):8931-8940.

9. Raina J K., Sharma M, Panjaliya R K, Bhagat M, Sharma R, Bakaya A, Kumar P. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and methionine synthase A2756G gene polymorphisms and associated risk of cardiovascular diseases: A study from Jammu region. Indian Heart J.2016; 68(3):421-430. Li P., Qin C. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and susceptibility to ischemic stroke: a meta-analysis. // Gene. 2014; 359–364.

10. Li F., Yang L., Yang R., Xu W., Chen FP., et al. Ischemic Stroke in Young Adults of Northern China: Characteristics and Risk Factors for Recurrence . Eur. Neurol. 2017; 77: 115-122.

11. Amit Kumar, Rakhee Sharma, Shubham Misra, Manabesh Nath, Pradeep Kumar. Relationship between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene (A1298C) polymorphism with the risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. // Neurol. Res.2020: vol. 42(11). P.913-922

12. Dichgans M, Malik R, König IR, Rosand J, Clarke R, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Mitchell BD, Assimes TL, Levi C, O'Donnell CJ, Fornage M, Thorsteinsdottir U, Psaty BM, Hengstenberg C, Seshadri S, Erdmann J, Bis JC, Peters A, Boncoraglio GB, März W, Meschia JF, Kathiresan S, Ikram MA, McPherson R, Stefansson K, Sudlow C, Reilly MP, Thompson JR, Sharma P, Hopewell JC, Chambers JC, Watkins H, Rothwell PM, Roberts R, Markus HS, Samani NJ, Farrall M, Schunkert H; METASTROKE Consortium; CARDIoGRAM Consortium; C4D Consortium; International Stroke Genetics Consortium. Shared genetic susceptibility to ischemic stroke and coronary artery disease: a genome-wide analysis of common variants. // Stroke. 2014 Jan;45(1):24-36. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002707.

13. Dichgans M., Malik R., König L. et al. (2014) Shared genetic susceptibility to ischemic stroke and coronary artery disease // Stroke. 2014;Vol. 45 (1).24-36

14. Lu J., Sun H., Zhang J.-S. Zhang Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism with ischemic stroke in the Eastern Chinese Han population // Genetics and Molecular Research. 2015:14 (2): 4161-4168.

15. Kim JO, Park HS, Ryu CS, Shin JW, Kim J, Oh SH, Kim OJ, Kim NK. Interplay between 3'-UTR polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene and the risk of ischemic stroke. // Sci Rep. 2017 Sep 29;7(1):12464. doi: 10.1038/s41598-017-12668-x.

16. Xiao-Yan Zhu., Rong-Yao Hou, Xu-Dong Pan, Yu-Chun Wang, Zheng-Shou Zhang, and Rui-You Guo. Association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism and ischemic stroke in the Chinese popu-

- lation: a meta-analysis. // International Journal of Neuroscience. 2015;125(12): 885–894.
17. Arne Lindgren .Stroke Genetics: A Review and Update // Journal of Stroke. 2014;16(3):114-123
18. Mayte E. van Alebeek, Renate M. Arntz, Merel S. Ekker, Nathalie E. Synhaeve, Noortje AMM. Maaijwee, Hennie Schoonderwaldt, Maureen J. van der Vlugt, Ewoud J. van Dijk, Loes CA. Rutten-Jacobs⁵ and Frank-Erik de Leeuw.(2017) Risk factors and mechanisms of stroke in young adults: The future study. // Journal of cerebral blood flow & metabolism .2017;9(38) 1–11
19. Oztuzu S, Ergun S, Ulaşlı M, Nacarkahya G, Iğci YZ, Iğci M, Bayraktar R, Tamer A, Çakmak EA, Arslan A. Evaluation of Factor V G1691A, prothrombin G20210A, Factor XIII V34L, MTHFR A1298C, MTHFR C677T and PAI-1 4G/5G genotype frequencies of patients subjected to cardiovascular disease (CVD) panel in south-east region of Turkey. // Mol Biol Rep. 2014 Jun;41(6):3671-6. doi: 10.1007/s11033-014-3231-5.
20. Lehotský J, Tothová B, Kovalská M, Dobrota D, Beňová A, Kalenská D, Kaplán P. Role of Homocysteine in the Ischemic Stroke and Development of Ischemic Tolerance. // Front Neurosci. 2016; Nov 23;10: 538.
21. Pirinen J, Putaala J, Aro AL, et al. 12-lead resting ECG reveals high-risk sources of cardioembolism in young adult ischemic stroke. // Int J Cardiol 2015; 198: 196–200
22. Özer IS, Sorgun MH., Rzayev S., Kuzu M., Tezcan S., et al. Etiologic subtypes, risk factors, and outcomes of acute ischemic stroke in young patients // Turk J Neurol. 2015; 21: 159-64
23. Q. Lv, J. Lu, W. Wu, H. Sun, J. Zhang Association of the methylenetetrahydrofolate reductase gene A1298C polymorphism with stroke risk based on a meta-analysis. // Genetics and Molecular Research .2013; 12(4):6882-6894
24. Song Y, Li B, Wang C, et al. Association between 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism and risk of ischemic stroke: a meta-analysis. // Journal Stroke Cerebrovasc Dis. 2016; 25: 679–687.

SUMMARY

ANALYSIS OF RELATIONSHIP BETWEEN POLYMORPHISM OF MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G) GENES IN THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC STROKE IN YOUNG PATIENTS

¹Mialovytska O.,² Nebor Y.

¹Taras Shevchenko National University of Kyiv, department of Internal Medicine; ²City Clinical Ambulance Hospital, department of Neurosurgery N2, Ukraine

The study focuses on investigation of the role of polymorphic variants of MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G) folate metabolism genes and their combinations in the development of ischemic stroke in young people.

The study included 2 groups of patients: 61 young patients aged 18 – 44 years old with acute ischemic stroke (main group) and 29 middle-age patients, 45 to 59 years old with ischemic stroke (control group).

To analyze polymorphic DNA loci, the standardized test systems TagMan Mutation Detection Assays Lifa-Technology (USA) were used. MTHFR C677T (rs 1801133), MTHFR A1298C (rs 1801131), and MTR A2756G (rs1805087) polymorphisms were involved. Polymorphic variants of MTHFR

(C677T), MTHF (A1298C), MTR (A2756G) genes were analyzed, using the polymerase chain reaction (PCR) method. The study of homocysteine level in blood plasma was carried out, using the method of enzyme-linked immunosorbent analysis.

The patients of the main group with the homozygous variant G/G showed a statistically significant high level of homocysteine – 18.9±4.8 ng/ml compared with patients with the A/A genotype – 12.4±4.2 ng/ml and A/G – 12.9±4.8 ng/ml, (p=0.045). The main group showed an increased risk of ischemic stroke associated with 677CT (OR=2.39; CI=1.12-5.06) and 677TT genotypes (OR=4.45; CI=1.08-25.44) for the MTHFR gene. When carrying out a comparative analysis of the A1298C polymorphism of the MTHFR gene, 1298CC genotype (OR=1.45; CI=0.46-3.99) and 1298AC genotype (OR=2.4; CI=1.6-5.9) were statistically significant. Comparative analysis of A2756G polymorphism of the MTR gene showed that the GG genotype was statistically significant (OR=2.68; CI=1.10-7.069). An increase in the development of ischemic brain lesions was associated with polymorphic variants of CT for the MTHFR gene, AC for the MTHFR gene, and GG for the MTR gene. An increase in the risk of developing ischemic brain lesions was associated with polymorphic variants of CT + TT (CI=1.8-10.9) for the MTHFR gene, AC + CC (CI=1.31-6.32) for the MTHFR gene, AG + GG (CI=1.57-10.08) for the MTR gene.

The study shows that in young people homozygote for minor alleles C/C for A1298C of the MTHFR gene polymorphism and T/T for C677T of the MTHFR gene and G/G for A2756G of the MTR gene polymorphism increases the risk of ischemic stroke, compared with carriers of A/A for A1298C, C/C for C677T of the MTHFR gene and A/A by A2756G of the MTR gene.

Keywords: ischemic stroke at a young age, gene polymorphism, methylenetetrahydrofolate reductase

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ MTHFR(C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G) В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

¹Мяловицкая Е.А., ²Небор Я.Я.

¹Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко, кафедра внутренней медицины; ²Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, отделение нейрохирургии №2, Украина

Целью исследования явилось определение роли полиморфных вариантов генов фолатного обмена метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR(C677T), MTHFR (A1298C), MTR метионин-синтазы (A2756G) и их комбинаций в развитии ишемического инсульта у лиц молодого возраста.

В исследование включен 61 пациент молодого возраста от 18 до 44 лет с ишемическим инсультом (основная группа) и группа контроля 29 пациентов с ишемическим инсультом среднего возраста от 45 до 59 лет.

Анализ полиморфных ДНК-локусов проведен посредством унифицированных тест-систем TagMan Mutation Detection Assays Lifa-Technology (США). Использовали полиморфизмы MTHFR C677T (rs 1801133), MTHFR A1298C (rs 1801131), MTR A2756G (rs1805087). Полиморфные варианты генов MTHFR (C677T), MTHF (A1298C), MTR (A2756G) анализировали, используя метод полимеразной

цепной реакции (ПЦР). Определение уровня гомоцистеина в плазме крови проводилось с помощью метода иммуноферментного анализа.

В результате проведенного исследования показано, что у пациентов основной группы с гомозиготным вариантом G/G определялся статистически достоверно высокий уровень гомоцистеина - $18,9 \pm 4,8$ нг/мл в сравнении с больными с генотипом A/A - $12,4 \pm 4,2$ нг/мл и A/G - $12,9 \pm 4,8$ нг/мл, ($p=0,045$).

В основной группе отмечалось повышение риска развития ишемического инсульта при наличии генотипов 677CT (OR=2,39; ДИ=1.12-5.06) и 677TT (OR=4,45; ДИ=1.08-25.44) по гену MTHFR. При проведении сравнительного анализа по полиморфизму A1298C гена MTHFR достоверным был генотип 1298CC (OR=1,45; ДИ=0.46-3.99) и генотип 1298AC (OR=2,4; ДИ=1.6-5.9). Сравнительный анализ по полиморфизму A2756G гена MTR показал, что статистически значимым являлся генотип GG (OR=2,68; ДИ=1.10-7,069). Установлено увеличение развития ишемических поражений головного мозга при наличии полиморфных вариантов CT по гену MTHFR, AC по гену MTHFR, GG по гену MTR. Выявлено повышение риска развития ишемических поражений головного мозга при наличии полиморфных вариантов CT + TT (ДИ=1.8-10.9) по гену MTHFR, AC + CC (ДИ=1.31-6.32) по гену MTHFR, AG + GG (ДИ=1.57-10.08) по гену MTR.

Доказано достоверное повышение резистентности к развитию ишемического инсульта у лиц молодого возраста с генотипом CC по гену MTHFR, генотипом AA по гену MTHFR, генотипом AA по гену MTR.

Показано, что у лиц молодого возраста гомозиготы по мнорной аллели C/C по A1298C полиморфизма гена MTHFR и T/T по C677T гена MTHFR и G/G по A2756G полиморфизма гена MTR увеличивают риск развития ишемического инсульта в сравнении с носителями A/A по A1298C, C/C по C677T гена MTHFR и A/A по A2756G гена MTR.

რეზიუმე

MTHFR(C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G) გენების პოლიმორფიზმი და იშემიური ინსულტის განვითარება ახალგაზრდა ასაკის პაციენტებში

¹ე.მიალოვიცკაია, ²ინებორი

¹კიევის ტარას შევჩენკოს სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი, შინაგანი მედიცინის კათედრა; ²კიევის სასწრაფო სამედიცინო დახმარების საქალაქო კლინიკური საავადმყოფო, ნეიროქირურგიის №2 განყოფილება, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მეთილენტეტრაჰიდროფოლატრედექტაზას ფოლატური ცვლის გენების MTHFR(C677T), MTHFR (A1298C), MTR მეთიონინ-სინთაზას (A2756G) პოლიმორფული ვარიანტების და მათი კომბინაციების როლის განსაზღვრა იშემიური ინსულტის განვითარებაში ახალგაზრდა ასაკის პაციენტებში.

კვლევაში ჩართული იყო 18-44 წლის ასაკის 61 პა-

ციენტი იშემიური ინსულტით (ძირითადი ჯგუფი) და საშუალო ასაკის (45-59 წ.) 29 პაციენტი იშემიური ინსულტით (საკონტროლო ჯგუფი).

პოლიმორფული დნმ-ლოკუსების ანალიზი ჩატარდა უნიფიცირებული ტესტ-სისტემის TagMan Mutation Detection Assays Lifa-Technology (აშშ) საშუალებით. გამოყენებული იყო პოლიმორფიზმები MTHFR C677T (rs 1801133), MTHFR A1298C (rs 1801131), MTR A2756G (rs1805087). MTHFR (C677T), MTHF (A1298C), MTR (A2756G) გენების პოლიმორფული ვარიანტები ანალიზდებოდა პოლიმერაზულ-ჯაჭვური რეაქციის (პჯრ) მეთოდის გამოყენებით; ჰომოცისტეინის დონე სისხლის პლაზმაში განისაზღვრებოდა იმუნოფერმენტული ანალიზის მეთოდის გამოყენებით.

ჩატარებული კვლევის შედეგად ნახვენია, რომ ძირითადი ჯგუფის პაციენტებში ჰომოცისტეინის ვარიანტით G/G განისაზღვრა ჰომოცისტეინის სარწმუნო მაღალი დონე - $18,9 \pm 4,8$ ნგ/მლ, ვიდრე პაციენტებში გენოტიპით A/A - $12,4 \pm 4,2$ ნგ/მლ და გენოტიპით A/G - $12,9 \pm 4,8$ ნგ/მლ ($p=0,045$).

ძირითად ჯგუფში აღინიშნა იშემიური ინსულტის განვითარების რისკის მატება გენი MTHFR-ის ვარიანტების 677CT (OR=2,39; სანდლობის ინტერვალი =1.12-5.06) და 677TT (OR=4,45; სანდლობის ინტერვალი=1.08-25.44) არსებობისას. MTHFR-გენის A1298C პოლიმორფიზმის მიხედვით შედარებითი ანალიზის ჩატარებისას სარწმუნო იყო გენოტიპი 1298CC (OR=1,45; სანდლობის ინტერვალი =0.46-3.99) და გენოტიპი 1298AC (OR=2,4; სანდლობის ინტერვალი =1.6-5.9). MTR-გენის შედარებითი ანალიზმა A2756G პოლიმორფიზმით აჩვენა, რომ სტატისტიკურად სარწმუნოა გენოტიპი GG (OR=2,68; სანდლობის ინტერვალი=1.10-7,069). დადგენილია თავის ტვინის იშემიური დაზიანებების განვითარების მატება გენი MTHFR-ის პოლიმორფული ვარიანტების CT, გენი MTHFR-ის პოლიმორფული ვარიანტების AC, გენი MTR-ის პოლიმორფული ვარიანტების GG არსებობის პირობებში. გამოვლინდა თავის ტვინის იშემიური დაზიანების განვითარების რისკის ზრდა გენი MTHFR-ის პოლიმორფული ვარიანტების CT+TT (სანდლობის ინტერვალი =1.8-10.9), გენი MTHFR-ის პოლიმორფული ვარიანტების AC+CC (სანდლობის ინტერვალი =1.31-6.32), გენი MTR-ის პოლიმორფული ვარიანტების AG+GG (სანდლობის ინტერვალი =1.57-10.08) არსებობის შემთხვევაში.

დადგენილია იშემიური ინსულტის განვითარებისადმი რეზისტენტობის სარწმუნო მატება ახალგაზრდა ასაკის პირებში გენი MTHFR-ის CC გენოტიპით, გენი MTHFR-ის AA გენოტიპით, გენი MTR-ის AA გენოტიპით.

დამტკიცებულია, რომ ახალგაზრდა პირებში ჰომოცისტეინის მინორული ალელით C/C გენი MTHFR-ის A1298C პოლიმორფიზმით, T/T გენი MTHFR-ის C677T პოლიმორფიზმით და G/G გენი MTR-ის A2756G პოლიმორფიზმით უფრო ზრდის იშემიური ინსულტის განვითარების რისკს, ვიდრე გენი MTHFR-ის A/A A1298C, C/C C677T და გენი MTR-ის A/A A2756G.