

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

№ 4 (313) Апрель 2021

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 4 (313) 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, Тенгиз Асатиани,  
Гия Берадзе, Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Нодар Гогебашвили,  
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,  
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 Kvirkvelia, Teymuraz Lezhava, Nodar Lomidze, Marina  
Mamaladze, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Mamuka Pirtskhalaishvili,  
Anna Rekhviashvili, Maka Sologhashvili, Ramaz Shengelia, Tamar Zerekidze, Manana Zhvania

### **CONTACT ADDRESS IN TBILISI**

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

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

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

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

Phone: +1 (917) 327-7732

### **WEBSITE**

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

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

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

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

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

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

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

## REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა 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 შედეგის 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>Rahardjo H.E., Ückert S., Maerker V., Bannowsky A., Kuczyk M.A., Kedia G.T.</b><br>STIMULATION OF THE CYCLIC AMP/GMP SIGNALLING ENHANCES<br>THE RELAXATION OF ISOLATED HUMAN DETRUSOR SMOOTH MUSCLE<br>ACHIEVED BY PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS .....  | 7  |
| <b>Styopushkin S., Chaikovskiy V., Chernylovskiy V., Sokolenko R., Bondarenko D.</b><br>POSTOPERATIVE HEMORRHAGE AS A COMPLICATION<br>OF A PARTIAL NEPHRECTOMY: FREQUENCY, FEATURES AND MANAGEMENT.....   | 12 |
| <b>Бурьянов А.А., Лыходий В.В., Задниченко М.А., Соболевский Ю.Л., Пшеничный Т.Е.</b><br>КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ<br>С ДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ КОРНЯ МЕДИАЛЬНОГО МЕНИСКА .....                               | 20 |
| <b>Чернооков А.И., Рамишвили В.Ш., Долгов С.И., Николаев А.М., Атаян А.А., Белых Е.Н.</b><br>СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ<br>ПОСЛЕ ЭНДОВАЗАЛЬНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ.....   | 26 |
| <b>Babaskin D., Litvinova T., Babaskina L., Krylova O., Savinova O., Winter E.</b><br>EFFECT OF ELECTRO- AND ULTRAPHONOPHORESIS OF THE PHYTOCOMPLEX<br>ON MICROCIRCULATORY AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN<br>PATIENTS WITH KNEE JOINT OSTEOARTHRITIS ..... | 34 |
| <b>Japaridze Sh., Lomidze L., Nakhutsrishvili I., Davituliani V., Kekelidze I.</b><br>APPLICATION OF ANTIBIOTIC-CONTAINING EAR DROPS<br>IN TREATMENT OF ACUTE OTITIS MEDIA.....   | 41 |
| <b>Sevbitov A., Emelina E., Khvatov I., Emelina G., Timoshin A., Yablokova N.</b><br>EFFECT OF SMOKING STEAM COCKTAILS ON THE HARD TISSUES OF THE ORAL CAVITY .....   | 44 |
| <b>Borysenko A., Dudnikova M.</b><br>CLINICAL RATIONALE OF CHOOSING A TOOTH-BLEACHING AGENT .....   | 48 |
| <b>Kladnichkin I., Ivanov S., Bekreev V., Salata A., Trufanov V.</b><br>METHODOLOGY FOR CONSISTENT COPYING OF THE OVERDENTURE RESTORATION<br>PARAMETERS FOR DENTAL IMPLANT PROSTHESIS IN THE TREATMENT OF TOTAL EDENTIA.....                              | 51 |
| <b>Гоциридзе К.Э., Кинтрая Н.П., Гогия Т.Э., Надареишвили Л.Н.</b><br>ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ РОЛЬ В ПРЕРЫВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ.....   | 57 |
| <b>Sirko A., Mizyakina K., Chekha K.</b><br>POST-TRAUMATIC HEADACHE. CURRENT VIEWS ON PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS<br>OF DEVELOPMENT AND CLINICAL SPECIFICS (REVIEW) .....   | 60 |
| <b>Fedorenko S., Onopriienko I., Vitomskiy V., Vitomska M., Kovelska A.</b><br>INFLUENCE OF A PSYCHOTYPE OF A PATIENT WITH MUSCULOSKELETAL DISORDER<br>ON THE DEGREE OF WORK DISABILITY.....  | 66 |
| <b>Krylov A., Khorobrykh T., Petrovskaya A., Khmyrova S., Agadzhyanov V., Khusainova N.</b><br>ROLE OF THROMBODYNAMICS GLOBAL COAGULATION TEST IN IMPROVING TREATMENT RESULTS<br>IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION AT A COVID-19 HOSPITAL .....      | 72 |
| <b>Petrov V., Molozhavenko E., Ivashina E., Sozonov A., Baksheev E.</b><br>LASER THERMAL ABLATION OF BENIGN THYROID NODULES AS AN EFFECTIVE,<br>SAFE AND MINIMALLY INVASIVE METHOD FOR TREATING NODULAR GOITER (REVIEW) .....                             | 79 |
| <b>Gavrtsyuk V., Merenkova I., Vlasova N., Vychenko O.</b><br>CLINICAL FACTORS ASSOCIATED WITH THE RISK OF PULMONARY SARCOIDOSIS RELAPSE .....  | 84 |
| <b>Дорош Д.Н., Лядова Т.И., Волобуева О.В., Попов Н.Н., Сорокина О.Г., Огнивенко Е.В.</b><br>КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ<br>ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ФОНЕ ВИЧ.....  | 89 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Ivakhniuk T., Ivakhniuk Yu.</b><br>INTESTINAL MICROBIOTA IN ALZHEIMER'S DISEASE .....   | 94  |
| <b>Lazashvili T., Silagadze T., Kapetivadze V., Tabukashvili R., Maglapheridze Z., Kuparadze M.</b><br>ACTION OF SIMVASTATIN IN IMPROVING COGNITIVE FUNCTIONS IN VASCULAR DEMENTIA.....  | 98  |
| <b>Kolinko L., Shlykova O., Izmailova O., Vesnina L., Kaidashev I.</b><br>SIRT1 CONTRIBUTES TO POLARIZATION OF PERIPHERAL BLOOD MONOCYTES<br>BY INCREASING STAT6 EXPRESSION IN YOUNG PEOPLE<br>WITH OVERWEIGHT AND LOW-RISK OBESITY .....                                    | 102 |
| <b>Акимов М.А., Политова А.С., Пекарский С.П., Коваленко В.В., Телефонко Б.М.</b><br>ПСИХИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО КАК ОБЯЗАТЕЛЬНЫЙ<br>МЕДИЦИНСКИЙ КРИТЕРИЙ ОГРАНИЧЕННОЙ ВМЕНЯЕМОСТИ .....  | 113 |
| <b>Жармаханова Г.М., Сырлыбаева Л.М., Кононец В.И., Нурбаулина Э.Б., Байкадамова Л.И.</b><br>МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ<br>МЕТИЛМАЛОНОВОЙ АЦИДУРИИ (ОБЗОР) .....  | 118 |
| <b>Zhvania M., Kvezereli-Kopadze M., Kutubidze T., Kapanadze N., Gordeladze M., Iakobashvili A., Nakhutsrishvili E.</b><br>COVID-19 AND CHILDREN: COMPLICATIONS AND LATE OUTCOMES.....   | 124 |
| <b>Tukhtiyeva N., Dossanov B., Sakalouski A., Syzdykbayev M., Zhunussov Y.</b><br>METHODS OF TREATMENT OF LEGG - CALVÉ - PERTHES DISEASE (REVIEW) .....  | 127 |
| <b>Shengelia M., Burjanadze G., Koshoridze M., Kuchukashvili Z., Koshoridze N.</b><br>STRESS-AFFECTED Akt/mTOR PATHWAY UPREGULATED BY LONG-TERM<br>CREATINE INTRAPERITONEAL ADMINISTRATION.....  | 134 |
| <b>Morar I., Ivashchuk A., Bodyaka V., Domanchuk T., Antoniv A.</b><br>FEATURES OF GRANULATION TISSUE MORPHOLOGY AROUND<br>THE NET ALLOTRANSPLANT WHEN APPLYING POSTOPERATIVE RADIATION THERAPY .....  | 139 |
| <b>Харисова Н.М., Смирнова Л.М., Кузьмин А.Ф., Рыспаева Г.К., Лепесбаева Г.А.</b><br>ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ<br>ГЕНЕТИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ).....  | 146 |
| <b>Nikolaishvili M., Nanobashvili Z., Mitagvaria N.</b><br>RADON HORMESIS IN EPILEPTIC PATHOGENESIS AND PREDICTORS OF OXIDATIVE STRESS.....  | 152 |
| <b>Ходели Н.Г., Чхаидзе З.А., Шенгелия О.С., Сонгулашвили Д.П., Инаури Н.А.</b><br>СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПЕРФУЗИОННОГО ПОТОКА НАСОСОВ КРОВИ.....   | 158 |
| <b>Гнатюк М.С., Татарчук Л.В., Крицак М.Ю., Коноваленко С.О., Слабый О.Б., Монастырская Н.Я.</b><br>МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ<br>КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ СЕМЕННИКОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ<br>В МАЛОМ КРУГЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ..... | 163 |
| <b>Goncharuk O., Savosko S., Petriv T., Medvediev V., Tymbaliuk V.</b><br>QUANTITATIVE HISTOLOGICAL ASSESSMENT OF SKELETAL MUSCLE HYPOTROPHY<br>AFTER NEUROTOMY AND SCIATIC NERVE REPAIR IN RATS .....   | 169 |
| <b>Sharashenidze T., Shvelidze Kh., Tsimakuridze M., Turabelidze-Robaqidze S., Buleishvili M., Sanikidze T.</b><br>ROLE OF $\beta$ -ADRENOCEPTORS IN REGULATION<br>OF ERYTHROCYTES' RHEOLOGICAL FUNCTIONS (REVIEW) .....   | 173 |
| <b>Afanasieva M., Stoianov M., Kuli-Ivanchenko K., Ivanchenko A., Shotova-Nikolenko A.</b><br>VACCINATION: STATE-IMPLEMENTED MEDICO-SOCIAL AND LEGAL MEASURES.....   | 176 |
| <b>Булеца С.Б., Заборовский В.В., Менджул М.В., Пирого И.С., Тымчак В.В., Стойка А.В.</b><br>ПРАВОВАЯ ЗАЩИТА И ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ<br>ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ В МЕДИЦИНЕ .....  | 180 |
| <b>Осмолян В.А., Домбровская Е.Н., Хорошенко О.В.</b><br>УЧАСТИЕ ВРАЧА В ДОПРОСЕ НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНЕГО ЛИЦА<br>КАК ОБЯЗАТЕЛЬНАЯ ПРАВОВАЯ НОРМА В ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВЕ .....  | 186 |

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ МЕТИЛМАЛОНОВОЙ АЦИДУРИИ (ОБЗОР)

<sup>1</sup>Жармаханова Г.М., <sup>1</sup>Сырлыбаева Л.М., <sup>1</sup>Кононец В.И., <sup>2</sup>Нурбаулина Э.Б., <sup>3</sup>Байкадамова Л.И.

<sup>1</sup>Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова, <sup>1</sup>кафедра молекулярной биологии и медицинской генетики, <sup>2</sup>кафедра общей врачебной практики №2, <sup>3</sup>Медицинский центр Актобе, Казахстан

Метилмалоновая ацидурия (ММА) - генетически гетерогенное заболевание из группы органических ацидурий, обусловленное нарушением метаболизма метилмалоновой кислоты и кобаламина (витамина В<sub>12</sub>) с частотой 1:50000 новорожденных. При ММА происходит нарушение обмена пропионатов на уровне превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА, а также нарушение метаболизма аминокислот с разветвленной цепью (предшественники пропионатов: изолейцин, валин, метионин, треонин), жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина [5,16]. Выделяют две основные формы ММА: изолированную ММА и комбинированную ММА с гомоцистинурией/гомоцистемией.

ММА обусловлены дефицитом (*mut0* и *mut-* подтипы) митохондриального фермента L-метилмалонил-КоА-мутазы (МСМ), нарушениями синтеза кофактора данного фермента (5-аденозилкобаламина: подтипы ММА *cb1A*, *cb1B*, *cb1C*, *cb1D*, *cb1F*, *cb1J* и *cb1X*), а также недостаточностью метилмалонил-КоА-эпимеразы [4,13,36,47,51,53].

Изолированные ММА обусловлены в основном мутациями в генах: *MUT*, *МММА* и *ММАВ* (подтипы ММА *mut*, *cb1A*, *cb1B*), т.е. дефектом митохондриального фермента МСМ или нарушениями синтеза аденозилкобаламина (нарушение метаболизма витамина В<sub>12</sub>). Необходимо отметить, что для лечения изолированных ММА применяют гидроксикобаламин (витамин В<sub>12</sub>) и специализированное лечебное питание [5,57].

ММА подтипа *mut0* и *mut-* вызваны мутацией гена *MUT* (*MUT* 609058; OMIM: 251000), картированного на хромосоме 6p12.3 (<https://www.omim.org/entry/609058>). Ген состоит из 13 экзонов, идентифицировано 386 мутаций данного гена (миссенс, нонсенс, сплайс сайт мутации, делеции, инсерции). Тип мутации *mut0* приводит к полному прекращению синтеза L-метилмалонил-КоА-мутазы и характеризуется наиболее тяжелыми клиническими проявлениями и неблагоприятным прогнозом, тогда как тип мутации *mut-* приводит к низкой остаточной активности фермента МСМ и развитию более легких форм ММА.

МСМ (аденозилкобаламин-зависимый фермент) выполняет функцию изомеризации метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА для вовлечения в цикл трикарбоновых кислот [57].

Биохимически заболевание характеризуется накоплением метилмалоновой кислоты (ММК) и пропионата, 3-гидроксипропионата и 2-метилцитрата ввиду активации альтернативных путей окисления пропионата.

Подтип ММА *cb1A* обусловлен мутацией гена *ММАА* (607481) на хромосоме 4q31.21 (OMIM: 251100); подтип ММА *cb1B* развивается при мутации гена *ММАВ* (607568) на хромосоме 12q24.11. Изучая фундаментальные механизмы развития ММА *cb1A* типа *Plessl T*. и соавторы установили, что все мутации *ММАА* (идентифицировано 80 мутаций) сильно снижают функциональную ассоциацию с *MUT* и препятствуют передаче кофермента аденозилкобаламина от *ММАВ* к *MUT* [44].

Ген *ММАВ* (OMIM: 251110; 42 мутации) кодирует кобаламинаденозилтрансферазу (EC 2.5.1.17), которая ката-

лизирует заключительный этап синтеза кофактора аденозилкобаламина: перенос аденозильной группы от АТФ на кобаламин с образованием *AdoCbl* (<https://www.omim.org/entry/607568>). Редко встречается форма ММА, связанная с недостаточностью рецептора транскобаламина (TCN2) на плазматической мембране и мутацией гена *CD320*, который картирован на хромосоме 19p13.2. (OMIM 613646) [57].

Комбинированные ММА с гомоцистинурией/гомоцистемией возникают в результате дефектов метаболизме и внутриклеточного перемещения кобаламина с участием нескольких генов биогенеза митохондрий: *ММАСНС*, *ММАДНС*, *LMBRD1*, *ABCD4* и характеризуются повышенным уровнем гомоцистеина и сниженным уровнем аденозилкобаламина (*AdoCbl*) и метилкобаламина (*MeCbl*), которые служат кофакторами МСМ и цитозольного фермента метионинсинтазы соответственно.

ММА с гомоцистинурией типа *cb1C* вызвана мутацией гена *ММАСНС* (OMIM 277400), картированного на хромосоме 1p34.1 [<https://www.omim.org/entry/609831>]. Идентифицированы 107 мутаций гена *ММАСНС* (миссенс, нонсенс, мутации сайта сплайсинга, инсерции, делеции). Белок, кодируемый данным геном, действует как шаперон внутриклеточного транспорта кобаламина, катализирует глутатион-(GSH)-зависимое деалкилирование алкилкобаламинов и восстановительную реакцию децианирования цианокобаламина, образуя кобаламин, который является известным субстратом для ассимиляции в активные формы кофактора *MeCbl* и *AdoCbl* [30,31,57].

Ген *ММАДНС*, локализованный на хромосоме 2q32.2, кодирует белок, участвующий в начальных стадиях метаболизма кобаламина (OMIM: 277410). Идентифицировано 17 мутаций гена (миссенс, нонсенс, делеции и инсерции). Возможны три варианта развития фенотипа при мутации данного гена: 1) ММА подтип *cb1D*, 2) ММА с гомоцистинурией типа *cb1D* (*cb1D-ММА/НС*), 3) гомоцистинурия типа *cb1D* (*cb1D-НС*). В исследовании *Stucki, M.* и соавт было продемонстрировано, что белок, кодируемый геном *ММАДНС*, содержит различные домены для синтеза *MeCbl* и *AdoCbl*: мутантные аллели, ассоциированные с фенотипом *cb1D-НС*, приводят к нарушению синтеза *MeCbl*, тогда как мутантные аллели, связанные с фенотипом ММА *cb1D* способны восстанавливать синтез *MeCbl*; в комбинированных клетках *cb1D-ММА/НС* активация функции белка, кодируемого геном *ММАДНС*, способствует увеличению образования *AdoCbl* и снижению образования *MeCbl* [49].

ММА с гомоцистинурией типа *cb1F* обусловлена мутацией гена *LMBRD1* (OMIM: 277380), картированного на хромосоме 6q13. Белок, кодируемый данным геном, является переносчиком кобаламина через лизосомальные мембраны [48].

Мутация гена *ABCD4* приводит к развитию ММА с гомоцистинурией *cb1J* типа (<https://www.omim.org/entry/603214>). Данный ген локализован на хромосоме 14q24.3 (OMIM: 614857), кодирует белок (с несколькими трансмембранными доменами и функцией АТФ-азы), который участвует во внутриклеточном процессинге витамина В<sub>12</sub> [15]. В экспе-

риментальном исследовании ученых из Японии продемонстрировано, что ABCD4 взаимодействует с белком LMBD1: для транслокации ABCD4 из эндоплазматического ретикула в лизосомы требуется белок LMBD1 [25].

ММА с гипергомоцистинемией типа cblX является X-сцепленным рецессивным нарушением метаболизма, обусловленным мутацией гена HCFC1 на хромосоме Xq28. В отличие от других генов, ген HCFC1 не кодирует фермент метаболизма кобаламина, а является корегулятором транскрипции ферментов, участвующих в метаболизме кобаламина [23]. Мутации данного гена подавляют его функцию в активации транскрипции ММАСНС: в исследовании Yu HC и соавт. выявлено значительное снижение экспрессии как мРНК ММАСНС, так и белка ММАСНС в фибробластах кожи от индивидуумов с cblX [55].

Дефицит фермента метилмалонил-КоА-эпимеразы, кодируемой геном MCEE (OMIM: 251120) на хромосоме 2p13.3, приводит к легкой форме ММА [6].

Синдром истощения митохондриальной ДНК развивается при форме ММА, связанной с мутациями генов SUCLA2 (13q14.2) и SUCLG1 (2p11.2) комплекса сукцинил-КоА-синтетазы. Ген SUCLA2 (OMIM: 612073), картированный на хромосоме 13q14.2, кодирует b-субъединицу сукцинил-КоА-синтетазы, фермента митохондриального матрикса, который катализирует обратимый синтез сукцинил-КоА из сукцината и КоА. Ген SUCLG1 (OMIM: 245400), локализован на хромосоме 2p11.2, кодирует a-субъединицу митохондриальной сукцинил-КоА-синтетазы [9,18]. У пациентов с мутациями SUCLG1 отмечается гораздо более тяжелое течение заболевания в сравнении с пациентами, имеющими мутации в гене SUCLA2 [42]. Данные формы ММА относятся к группе митохондриальных энцефалопатий.

Тип наследования при всех генетических вариантах за исключением ММА с гипергомоцистинемией типа cblX – аутосомно-рецессивный.

Патогенетические механизмы развития нейротоксических эффектов при ММА обусловлены интрамитохондриальным накоплением органических кислот вследствие блокировки катаболизма аминокислот. Органические кислоты оказывают ингибирующее действие на дыхательную цепь, цикл трикарбоновых кислот, митохондриальную креатинкиназу. Происходит истощение митохондриального пула КоА и L-карнитина за счет образования сложных эфиров органических кислот с данными соединениями. Все это приводит к нарушению процессов образования энергии. К патологическим механизмам, способствующим повреждению нервной системы при ММА, относится также оксидативный стресс на фоне образования реактивных молекул и снижения антиоксидантного статуса. Экспериментальными исследованиями установлена митохондриальная токсичность ММК, в которых продемонстрированы нарушения функции митохондрий, генерация активных форм кислорода и другие вторичные метаболические нарушения [35,37,43]. В исследовании Nizon M. и соавт. [41,52] при изучении отдаленных неврологических исходов у пациентов с ММА путем интеграции клинических, биохимических и генетических данных, установлена положительная корреляция между уровнями накапливаемых органических кислот и их эфиров с КоА и отдаленными неврологическими осложнениями.

При ММА недостаточная активность метилмалонил-КоА-мутаза приводит к значительному накоплению метилмалоновой и пропионовой кислот, а также производных пропионил-КоА, таких как 3-гидроксипропионат, 2-метил-

цитрат (за счет активации альтернативных путей окисления пропионата) и пропионилглицин [10]. Пропионил-КоА накапливается и конъюгируется со свободным карнитином, образуя пропионилкарнитин (C3). Ацилкарнитин (C2), C3 и ММК являются биомаркерами ранней диагностики ММА в программе неонатального скрининга на наследственные болезни обмена веществ; данные метаболиты поддаются количественной оценке с помощью метаболомических подходов с использованием жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии или газовой хроматографии-спектрометрии в сухих пятнах крови, плазме и моче пациентов [3,51].

Необходимо отметить, что первоначально исследователи акцентировали свое внимание на ММК как первичном токсине, тогда как в последующих исследованиях рассматривали ключевую роль 3-гидроксипропионата и 2-метилцитрата в развитии различных вторичных биохимических изменений, наблюдаемых при ММА: метаболический кетоацидоз, лактоацидоз, гиперглициемия, вторичная гипераммониемия и гипогликемия. Являясь ингибитором пируваткарбоксилазы, метилмалонил-КоА-мутаза блокирует образование оксалоацетата и фосфоенолпирувата, важного субстрата для глюконеогенеза в печени, ММК нарушает трансмитохондриальный малатный челнок, 2-метилцитрат и пропионил-КоА ингибируют дыхательную цепь и цикл трикарбоновых кислот, способствуя прогрессированию биоэнергетических проблем [38].

В исследовании Costanzo M. и соавт на клеточной модели изолированной ММА, полученной путем стабильного отключения гена MUT в клеточной линии HEK293 с использованием технологии редактирования генома CRISPR/Cas9 проведен протеомный анализ для описания белковых изменений, возникающих при полной потере активности метилмалонил-КоА-мутаза. Результаты данного протеомного анализа представляют новое видение на молекулярные механизмы клеточного повреждения, включая изменения (модификацию) клеточной архитектуры и морфологии: установлено, что в результате мутации изменены процессы, связанные с организацией внеклеточного матрикса, цитоскелета, межклеточной адгезией и межклеточных контактов [16]. Вследствие накопления токсичных метаболитов в митохондриальном матриксе развиваются структурные, морфологические нарушения в виде формирования мегамитохондрий, фрагментированных крист, а также функциональные нарушения, проявляющиеся в изменении потенциала митохондриальной мембраны и энергетического метаболизма [34]. Протеомный анализ выявил количественные изменения митохондриальных белков, а последующий биоинформатический анализ митохондриальных белков - измененные сигнальные пути, связанные с дефицитом энергии и нарушением окислительно-восстановительного гомеостаза [16,27]. Наблюдалась активация экспрессии карнитин пальмитоилтрансферазы II (CPT2), фермента катализирующего превращение длинноцепочечных ацилкарнитиниров обратно в длинноцепочечные разновидности ацил-КоА с возвратом карнитина в цитозоль, дефицит CPT2 является причиной нарушений окисления жирных кислот [17,56]. Активация CPT2 обусловлена потребностью в доставке длинноцепочечных жирных кислот в митохондриальный матрикс в качестве топлива для клетки, в связи с чем, активация экспрессии транспортного белка длинноцепочечных жирных кислот (SLC27A4) и диеноил-КоА-редуктазы (DEC1) свидетельствует о повышенной

скорости окисления жирных кислот. Кроме того, активация CPT2 увеличивает производство активных форм кислорода, что способствует повреждению клеток [8]. Протеомный и биоинформатический анализ показал изменения везикулярного транспорта в клетках при мутации *mut*, проявляющиеся в снижении экспрессии белков мембран фагоцитарных везикул, комплекса Гольджи, аутофагосом, аутолизосом, что связано с дисфункцией митохондрий [16].

Клиническая картина изолированной ММА варьирует в пределах от тяжелой неонатальной формы с острым началом и кризовым течением с кетоацидозом, летаргией, энцефалопатией, гепатомегалией и задержкой развития, до более легкой формы с поздним началом и менее серьезным неврологическим исходом. Острые приступы сопровождаются рвотой, отказом от еды, вялостью, гипотонией, нарушением дыхания, сонливостью, плохой прибавкой массы тела. Метаболические кризы провоцируются факторами, которые приводят к усилению процессов клеточного катаболизма (интеркуррентные инфекции, вакцинация, прием белка и липидов в большом количестве). Накопление органических кислот и их производных приводит к развитию тяжелого метаболического кетоацидоза, с последующей гипераммониемией, гипогликемией, гиперглициемией. Высокая концентрация в крови пропионилкарнитина (C3) и усиленная его почечная экскреция способствует истощению запасов карнитина и развитию его вторичного дефицита. Большинство осложнений (неврологические изменения и двигательные нарушения) ММА возникает в результате повреждения головного мозга. Неврологические проявления связаны с нарушением митохондриального окислительного метаболизма. Дисфункция митохондрий развивается в результате ингибирования специфических ферментов и транспортеров, ограничения доступности субстратов для митохондриальных метаболических путей и окислительного повреждения [40]. К острым изменениям в головном мозге приводят также одновременно развивающиеся гипераммонемия, ацидоз, отек мозга, гипоперфузия, способствующие необратимым нарушениям развития и обучения ребенка. Хроническое повреждение головного мозга влияет на базальные ганглии и, соответственно, приводит к изменению движений и тонуса [2,20]. О хронической интоксикации при ММА с поздним началом без метаболических кризов свидетельствуют постоянные неврологические симптомы вследствие двустороннего увеличения количества очагов пониженной плотности и атрофии базальных ганглиев [19,22,46].

Необходимо отметить, что показатель общей выживаемости пациентов с ММА в последнее время повысился, летальность понизилась до 40%, однако неутешительными остаются отдаленные результаты, особенно что касается неврологических осложнений (умственная отсталость, задержка общего и нейромоторного развития, судороги, двигательные нарушения, нарушения зрения и психики) [1,21,38,39,57]. Среди экстракраневральных осложнений изолированных форм ММА наиболее тяжелыми является поражение почек. ММА ассоциируется с ранним началом хронической почечной недостаточности, часто требующей трансплантации почки или комбинированной трансплантации почки и печени с целью метаболической стабилизации ММА [7,14,28,29,32,33]. В некоторых случаях у пациентов с ММА могут развиваться опасные для жизни сердечные аритмии, кардиомиопатия с дефицитом карнитина или без него [12,45].

При комбинированной форме ММА с гомоцистинурией в раннем дебюте заболевания у пациентов наблюдается

мультисистемная недостаточность, у пациентов с поздним началом - более легкая форма с прогрессирующими неврологическими симптомами и поведенческими нарушениями. Так при раннем дебюте у пациентов часто развиваются макулопатия и нарушение зрения [54]. Патофизиология данных нарушений тесно связана с оксидативным стрессом. При данной форме ММА развитие оксидативного стресса обусловлено сочетанным вкладом митохондриальных активных форм кислорода за счет гомоцистеина и накопления ММК. Jorge-Finnigan A. и соавт в фибробластах, полученных от пациентов с ММА с гомоцистинурией, выявили повышенный уровень активных форм кислорода, апоптоза и активных фосфорилированных форм стресс-киназы p38 и JNK (митогенактивируемых протеинкиназ) [24]. Изучение протеомного профиля циркулирующих лимфоцитов у пациентов с ММА и гомоцистинурией типа *cb1C* показало нарушение регуляции белков, участвующих в клеточной детоксикации, особенно в метаболизме глутатиона [11].

Комплексная диагностика ММА основана на оценке клинических проявлений и данных анамнеза, анализе родословной, результатах определения метаболитов (аминокислот, ацилкарнитинов, свободного карнитина) с помощью tandemной масс-спектрометрии (ТМС), анализа органических кислот с помощью газовой хроматографии, анализа мутаций. Методом ТМС в сухих пятнах крови при ММА выявляется повышение концентрации пропионилкарнитина (C3), реже метилмалонил-сукцинилкарнитина (C4DC); в некоторых случаях наблюдается повышение соотношения C3/C2 и C3/C0 при неизменной концентрации C3 (C0 – свободный карнитин; C2 - ацилкарнитин). Методом газовой хроматографии при определении профиля органических кислот в моче выявляют повышение концентрации ММК и метилцитрата. Применение биохимических методов и ферментативного анализа позволяет получить характеристику пациентов с ММА для проведения молекулярно-генетического анализа (анализа мутаций) [26,50,58].

После проведения анализа мочи на органические кислоты и определения концентрации гомоцистеина в плазме пациентам выставляется предварительный диагноз на основании следующих критериев: 1) очень высокие концентрации ММК в моче и нормальные показатели гомоцистеина свидетельствуют о наличии мутации *mut*-, *mut*<sup>0</sup>, *cb1B*, *cb1A* и *cb1D* (*var 2*), которые диагностируются молекулярно-генетическими методами; 2) при незначительном повышении концентрации ММК в моче и показателях гомоцистеина в пределах нормы пациенты имеют мутации в генах *MCEE*, *SUCLA2* и при доброкачественных ММА; 3) значительное повышение концентрации ММК в моче и гомоцистеина в плазме свидетельствует о мутации в генах *MMACHC*, *MMADHC* и *LMBRD1* (ММА *cb1C*, *cb1F* или *cb1D* (*var 1*) типов) [26, 57].

Золотым стандартом диагностики ММА является молекулярно-генетическое исследование. Схема проведения молекулярно-генетического анализа изолированных форм ММА: при витамине B<sub>12</sub>-нечувствительных формах рекомендуется исследовать гены *MUT* и *MMAB*, в случае чувствительных форм витамина B<sub>12</sub> – гены *ММАА* и *ММАВ*; в случаях, когда мутации в генах *MUT*, *ММАВ* и *ММАА* не обнаружены, проводят исследование гена *MCEE* [57]. Идентификация мутаций (определение точной молекулярной природы) является значимой с точки зрения стратегии лечения и прогноза заболевания.

Анализ современных литературных данных показал, что при ММА, помимо повышения уровня ММК в биологических жидкостях и интрамитохондриального накопления органических кислот вследствие дефицита ферментов, также происходит генерация активных форм кислорода, накопление 3-гидроксипропионата и метилцитрата с развитием вторичных метаболических нарушений, способствующих прогрессированию биоэнергетических проблем, что приводит к нарушению клеточных процессов, дисфункции митохондрий, изменению клеточной архитектуры, вторичным изменениям окислительно-восстановительного гомеостаза.

Прогноз зависит от тяжести ММА (для  $V_{12}$ -резистентной формы  $\text{mut}^0$  характерны более ранняя манифестация, нестабильность течения и более высокая степень тяжести заболевания), токсического поражения внутренних органов (почки, сердце, поджелудочная железа) и сроков начала специализированной терапии с целью предупреждения приступов метаболической декомпенсации. Крайне важна ранняя диагностика методом ТМС, так как своевременно начатое лечение (диетотерапия, применение гидроксикобаламина при  $V_{12}$ -зависимой форме) предупреждает неблагоприятный исход и позволяет добиться высокой степени реабилитации детей с данной патологией.

**Заключение.** Новое видение патофизиологии ММА предполагает, что вторичные события, такие как активация внутриклеточной сигнализации, связанной с дефицитом энергии и нарушением окислительно-восстановительного гомеостаза, значительно способствуют возникновению повреждения тканей и клинических проявлений. Основными вторичными осложнениями ММА являются задержка развития, тубулоинтерстициальный нефрит с прогрессирующей почечной недостаточностью, «метаболический инсульт» (острое и хроническое поражение базальных ганглиев), инвалидизирующие двигательные расстройства (хореоатетоз, дистония, паразетоз, квадрипарез), панкреатит, атрофия зрительного нерва, генетически детерминированный функциональный иммунодефицит [26]. Детальное изучение молекулярных механизмов, участвующих в патофизиологии ММА, позволяет определить дополнительные терапевтические цели [21,37].

Рассматриваемые в обзоре данные, их анализ и синтез диктует необходимость включения неонатологов, педиатров, детских неврологов и нефрологов в группу лечения наследственных нарушений обмена органических кислот, для определения их роли в поражении функциональных систем органов, установления нарушений психомоторного развития. Проведенный анализ научной литературы показал, что обследованию на ММА подлежат новорожденные и дети раннего возраста, у которых после некоторого периода удовлетворительного состояния появляется рвота, отвращение к еде, летаргия, гипотония, судороги, кома, метаболический ацидоз, кетонурия; дети любого возраста из семей, имеющих больных с ММА; дети с повторными приступами рвоты, сонливости, вялости, гипотонии, кетоацидоза, поражением нервной системы, с задержкой физического и психомоторного развития. Для диагностики ММА информативными являются: профиль ацилкарнитинов, биохимические тесты и подтверждающая ДНК-диагностика (выявление мутаций в генах  $\text{MUT}$ ,  $\text{MMA}$ ,  $\text{MMAV}$ ,  $\text{MMAHC}$ ,  $\text{MMAHNC}$ ,  $\text{LMBRD1}$ ,  $\text{ABCD4}$ ,  $\text{SUCLA2}$  и  $\text{SUCLG1}$ ). Установление молекулярно-генетического дефекта (выявление мутаций) позволяет скорректировать тактику ведения больного с ММА. Учитывая аутосомно-рецессивный тип

наследования ММА (кроме ММА типа  $\text{cblX}$ ), семьям, в которых уже имеются дети с подтвержденным диагнозом, необходимо пройти медико-генетическую консультацию, так как риск повторного рождения больного ребенка при данном типе наследования составляет 25%. Проведение ДНК-диагностики строго показано для пренатальной диагностики, или преимплантационной диагностики при экстракорпоральном оплодотворении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Aleman TS, Brodie F, Garvin C, et al. Retinal Structure in Cobalamin C Disease: Mechanistic and Therapeutic Implications. *Ophthalmic Genet.* 2015;36(4):339-48. doi: 10.3109/13816810.2014.885059.
2. Alkhunaizi A.M., Al-Sanna N. Renal Involvement in Methylmalonic Aciduria. *Kidney Int. Rep.* 2017;2:956-960. doi: 10.1016/j.ekir.2017.04.007.
3. Anzmann AF, Pinto S, Busa V, et al. Multi-omics studies in cellular models of methylmalonic acidemia and propionic acidemia reveal dysregulation of serine metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019 Dec 1;1865(12):165538. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.165538.
4. Atkinson C, Miousse IR, Watkins D, et al. Clinical, Biochemical, and Molecular Presentation in a Patient with the  $\text{cblD}$ -Homocystinuria Inborn Error of Cobalamin Metabolism. *JIMD Rep.* 2014;17:77-81. doi: 10.1007/8904\_2014\_340.
5. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Sep 2;9:130. doi: 10.1186/s13023-014-0130-8.
6. Bikker H, Bakker HD, Abeling NG, et al. A homozygous nonsense mutation in the methylmalonyl-CoA epimerase gene (MCEE) results in mild methylmalonic aciduria. *Hum Mutat.* 2006 Jul;27(7):640-3. doi: 10.1002/humu.20373.
7. Brassier A, Boyer O, Valayannopoulos V, et al. Renal transplantation in 4 patients with methylmalonic aciduria: a cell therapy for metabolic disease. *Mol Genet Metab.* 2013 Sep-Oct;110(1-2):106-10. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.05.001.
8. Brown Z.J., Fu Q., Ma C., et al. Carnitine palmitoyltransferase gene upregulation by linoleic acid induces CD4+ T cell apoptosis promoting HCC development. *Cell Death Dis.* 2018;9(6):620. doi: 10.1038/s41419-018-0687-6. PMID: 29795111; PMCID: PMC5966464.
9. Carrozzo R, Verrigni D, Rasmussen M, et al. Succinate-CoA ligase deficiency due to mutations in  $\text{SUCLA2}$  and  $\text{SUCLG1}$ : phenotype and genotype correlations in 71 patients. *J Inher Metab Dis.* 2016 Mar;39(2):243-52. doi: 10.1007/s10545-015-9894-9.
10. Caterino M, Chandler RJ, Sloan JL, et al. The proteome of methylmalonic acidemia (MMA): the elucidation of altered pathways in patient livers. *Mol Biosyst.* 2016 Feb;12(2):566-74. doi: 10.1039/c5mb00736d.
11. Caterino M, Pastore A, Strozzi MG, et al. The proteome of  $\text{cblC}$  defect: in vivo elucidation of altered cellular pathways in humans. *J Inher Metab Dis.* 2015 Sep;38(5):969-79. doi: 10.1007/s10545-014-9806-4.
12. Chao PW, Chang WK, Lai IW, Liu C, Chan KH, Tsao CM. Acute life-threatening arrhythmias caused by severe hyperkalemia after induction of anesthesia in an infant with methylmalonic acidemia. *J Chin Med Assoc.* 2012 May;75(5):243-5. doi: 10.1016/j.jcma.2012.03.004.
13. Chu TH, Chien YH, Lin HY, et al. Methylmalonic acidemia/

- propionic acidemia - the biochemical presentation and comparing the outcome between liver transplantation versus non-liver transplantation groups. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Apr 2;14(1):73. doi: 10.1186/s13023-019-1045-1.
14. Clothier JC, Chakrapani A, Preece MA, et al. Renal transplantation in a boy with methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis.* 2011 Jun;34(3):695-700. doi: 10.1007/s10545-011-9303-y.
15. Coelho D, Kim JC, Miousse IR, et al. Mutations in ABCD4 cause a new inborn error of vitamin B12 metabolism. *Nat Genet.* 2012 Oct;44(10):1152-5. doi: 10.1038/ng.2386..
16. Costanzo M, Caterino M, Cevenini A, et al. Proteomics Reveals that Methylmalonyl-CoA Mutase Modulates Cell Architecture and Increases Susceptibility to Stress. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 15;21(14):4998. doi: 10.3390/ijms21144998.
17. Djouadi F, Bastin J. Mitochondrial Genetic Disorders: Cell Signaling and Pharmacological Therapies. *Cells.* 2019 Mar 28;8(4):289. doi: 10.3390/cells8040289.
18. El-Hattab AW, Scaglia F. SUCLA2-Related Mitochondrial DNA Depletion Syndrome, Encephalomyopathic Form with Methylmalonic Aciduria. 2009 May 26 [updated 2017 May 18]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. PMID: 20301762.
19. Fraser JL, Venditti CP. Methylmalonic and propionic acidemias: clinical management update. *Curr Opin Pediatr.* 2016 Dec;28(6):682-693. doi: 10.1097/MOP.0000000000000422.
20. Haijes H.A., Jans J.J.M., Tas S.Y., Verhoeven-Duif N.M., Hasselt P.M. Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 1: Complications. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2019;42:730–744. doi: 10.1002/jimd.12129.
21. Harrington EA, Sloan JL, Manoli I, C et al. Neutralizing Antibodies Against Adeno-Associated Viral Capsids in Patients with mut Methylmalonic Acidemia. *Hum Gene Ther.* 2016 May;27(5):345-53. doi: 10.1089/hum.2015.092. Epub 2016 Mar 22. PMID: 26790480; PMCID: PMC4841085.
22. Hörster F, Baumgartner MR, Viardot C, et al. Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). *Pediatr Res.* 2007 Aug;62(2):225-30. doi: 10.1203/PDR.0b013e3180a0325f.
23. Huang L, Jolly LA, Willis-Owen S, et al. A noncoding, regulatory mutation implicates HCFC1 in nonsyndromic intellectual disability. *Am J Hum Genet.* 2012 Oct 5;91(4):694-702. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.08.011.
24. Jorge-Finnigan A, Gámez A, Pérez B, Ugarte M, Richard E. Different altered pattern expression of genes related to apoptosis in isolated methylmalonic aciduria cblB type and combined with homocystinuria cblC type. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Nov;1802(11):959-67. doi: 10.1016/j.bbdis.2010.08.002.
25. Kawaguchi K, Okamoto T, Morita M, Imanaka T. Translocation of the ABC transporter ABCD4 from the endoplasmic reticulum to lysosomes requires the escort protein LMBD1. *Sci Rep.* 2016 Jul 26;6:30183. doi: 10.1038/srep30183.
26. Keyfi F, Talebi S, Varasteh AR. Methylmalonic Acidemia Diagnosis by Laboratory Methods. *Rep Biochem Mol Biol.* 2016 Oct;5(1):1-14. PMID: 28070528; PMCID: PMC5214677.
27. Kim S., Jeon J.M., Kwon O.K., et al. Comparative Proteomic Analysis Reveals the Upregulation of Ketogenesis in Cardiomyocytes Differentiated from Induced Pluripotent Stem Cells. *Proteomics.* 2019;19:1800284. doi: 10.1002/pmic.201800284.
28. Kruszka PS, Manoli I, Sloan JL, Kopp JB, Venditti CP. Renal growth in isolated methylmalonic acidemia. *Genet Med.* 2013 Dec;15(12):990-6. doi: 10.1038/gim.2013.42.
29. Li M, Dick A, Montenovolo M, Horslen S, Hansen R. Cost-effectiveness of liver transplantation in methylmalonic and propionic acidemias. *Liver Transpl.* 2015 Sep;21(9):1208-18. doi: 10.1002/lt.24173.
30. Li Z, Gherasim C, Lesniak NA, Banerjee R. Glutathione-dependent one-electron transfer reactions catalyzed by a B<sub>12</sub> trafficking protein. *J Biol Chem.* 2014 Jun 6;289(23):16487-97. doi: 10.1074/jbc.M114.567339.
31. Li Z, Shanmuganathan A, Ruetz M, et al. Coordination chemistry controls the thiol oxidase activity of the B<sub>12</sub>-trafficking protein CblC. *J Biol Chem.* 2017 Jun 9;292(23):9733-9744. doi: 10.1074/jbc.M117.788554.
32. Lubrano R, Bellelli E, Gentile I, et al. Pregnancy in a methylmalonic acidemia patient with kidney transplantation: a case report. *Am J aTransplant.* 2013 Jul;13(7):1918-22. doi: 10.1111/ajt.12282.
33. Lubrano R, Perez B, Elli M. Methylmalonic acidemia and kidney transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2013 Oct;28(10):2067-8. doi: 10.1007/s00467-013-2536-2.
34. Luciani A, Schumann A, Berquez M, et al. Impaired mitophagy links mitochondrial disease to epithelial stress in methylmalonyl-CoA mutase deficiency. *Nat Commun.* 2020 Feb 20;11(1):970. doi: 10.1038/s41467-020-14729-8.
35. Malfatti CR, Perry ML, Schweigert ID, et al. Convulsions induced by methylmalonic acid are associated with glutamic acid decarboxylase inhibition in rats: a role for GABA in the seizures presented by methylmalonic acidemic patients? *Neuroscience.* 2007 Jun 8;146(4):1879-87. doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.03.022. Epub 2007 Apr 27. PMID: 17467181.
36. Manoli I, Sloan JL, Venditti CP. Isolated Methylmalonic Acidemia. 2005 Aug 16 [Updated 2016 Dec 1]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1231>.
37. Manoli I, Sysol JR, Li L, et al. Targeting proximal tubule mitochondrial dysfunction attenuates the renal disease of methylmalonic acidemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Aug 13;110(33):13552-7. doi: 10.1073/pnas.1302764110. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23898205; PMCID: PMC3746875.
38. Manoli I, Venditti CP. Disorders of branched chain amino acid metabolism. *Transl Sci Rare Dis.* 2016 Nov 7;1(2):91-110. doi: 10.3233/TRD-160009.
39. Martinez Alvarez L, Jameson E, Parry NR, Lloyd C, Ashworth JL. Optic neuropathy in methylmalonic acidemia and propionic acidemia. *Br J Ophthalmol.* 2016 Jan;100(1):98-104. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306798.
40. Melo DR, Kowaltowski AJ, Wajner M, Castilho RF. Mitochondrial energy metabolism in neurodegeneration associated with methylmalonic acidemia. *J Bioenerg Biomembr.* 2011 Feb;43(1):39-46. doi: 10.1007/s10863-011-9330-2.
41. Nizon M, Ottolenghi C, Valayannopoulos V, et al. Long-term neurological outcome of a cohort of 80 patients with classical organic acidurias. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Sep 23;8:148. doi: 10.1186/1750-1172-8-148. PMID: 24059531; PMCID: PMC4016503.
42. Ostergaard E, Christensen E, Kristensen E, et al. Deficiency of the alpha subunit of succinate-coenzyme A ligase causes fatal infantile lactic acidosis with mitochondrial DNA depletion. *Am J Hum Genet.* 2007 Aug;81(2):383-7. doi: 10.1086/519222.
43. Pettenuzzo LF, Ferreira Gda C, Schmidt AL, et al. Differential inhibitory effects of methylmalonic acid on respiratory chain

- complex activities in rat tissues. International Journal of Developmental Neuroscience: the Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience. 2006 Feb;24(1):45-52. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2005.10.005.
44. Plessl T, Bürer C, Lutz S, et al. Protein destabilization and loss of protein-protein interaction are fundamental mechanisms in cblA-type methylmalonic aciduria. Hum Mutat. 2017 Aug;38(8):988-1001. doi: 10.1002/humu.23251.
45. Prada CE, Al Jasmi F, Kirk EP, et al. Cardiac disease in methylmalonic acidemia. J Pediatr. 2011 Nov;159(5):862-4. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.06.005.
46. Radmanesh A, Zaman T, Ghanaati H, Molaei S, Robertson RL, Zamani AA. Methylmalonic acidemia: brain imaging findings in 52 children and a review of the literature. Pediatr Radiol. 2008 Oct;38(10):1054-61. doi: 10.1007/s00247-008-0940-8.
47. Ramsay J, Morton J, Norris M, Kanungo S. Organic acid disorders. Ann Transl Med. 2018;6(24):472. doi: 10.21037/atm.2018.12.39.
48. Rutsch F, Gailus S, Miousse IR, et al. Identification of a putative lysosomal cobalamin exporter altered in the cblF defect of vitamin B12 metabolism. Nat Genet. 2009 Feb;41(2):234-9. doi: 10.1038/ng.294.
49. Stucki, M., Coelho, D., Suormala, T., et al. Molecular mechanisms leading to three different phenotypes in the cblD defect of intracellular cobalamin metabolism. Hum. Molec. Genet. 21: 1410-1418, 2012.
50. Tu WJ, Dai F, Wang XY, Ho JJ. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for analysis of acylcarnitines in dried blood specimens collected at autopsy from neonatal intensive care unit. Chin Med Sci J. 2010 Jun;25(2):109-14. doi: 10.1016/s1001-9294(10)60032-6.
51. Villani GR, Gallo G, Scolamiero E, et al. «Classical organic acidurias»: diagnosis and pathogenesis. Clin Exp Med 2017;17(3):305-323. doi: 10.1007/s10238-016-0435-0.
52. Wajner M. Neurological manifestations of organic acidurias. Nat Rev Neurol 2019, 15, 253–271. doi.org/10.1038/s41582-019-0161-9.
53. Waters PJ, Thuriot F, Clarke JT, et al. Methylmalonyl-coA epimerase deficiency: A new case, with an acute metabolic presentation and an intronic splicing mutation in the MCEE gene. Mol Genet Metab Rep. 2016 Sep 24;9:19-24. doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.09.001.
54. Weisfeld-Adams J. D., McCourt E. A., Diaz G. A., Oliver S. C. Ocular disease in the cobalamin C defect: a review of the literature and a suggested framework for clinical surveillance. Molecular Genetics and Metabolism. 2015;114(4):537–546. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.01.012.
55. Yu HC, Sloan JL, Scharer G, et al. An X-linked cobalamin disorder caused by mutations in transcriptional coregulator HCFC1. Am J Hum Genet. 2013 Sep 5;93(3):506-14. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.07.022.
56. Zharmakhanova G, Syrlybayeva L, Nurbaulina E, Baikadamova L, Eshtayeva G. [Inborn errors of fatty acid metabolism (Review)]. Georgian Med News. 2020 Jun;(303):161-167. Russian. PMID: 32841199.
57. Zhou X, Cui Y, Han J. Methylmalonic acidemia: Current status and research priorities. Intractable Rare Dis Res. 2018 May;7(2):73-78. doi: 10.5582/irdr.2018.01026.
58. Zwickler T, Haeger G, Riderer A, et al. Metabolic decompensation in methylmalonic aciduria: which biochemical parameters are discriminative? J Inher Metab Dis. 2012 Sep;35(5):797-806. doi: 10.1007/s10545-011-9426-1.

## SUMMARY

### MOLECULAR-GENETIC ASPECTS OF METHYLMALONIC ACIDURIA DEVELOPMENT (REVIEW)

<sup>1</sup>Zharmakhanova G., <sup>1</sup>Syrlybayeva L., <sup>1</sup>Kononets V.,  
<sup>2</sup>Nurbaulina E., <sup>3</sup>Baikadamova L.

<sup>1</sup>West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, <sup>1</sup>department of molecular biology and medical genetics, <sup>2</sup>department of general medical practice, <sup>3</sup>Medical center Aktope, Kazakhstan

The review summarizes the current literature data on the inherited metabolic disorder of branched-chain amino acids - methylmalonic aciduria, characterized by high mortality, acute onset and crisis course. The paper presents the molecular genetic characteristics of the known thirteen different genes (responsible for the synthesis of methylmalonyl-CoA mutase, methylmalonyl-CoA epimerase and vitamin B<sub>12</sub> metabolism), mutations of which lead to the development of methylmalonic aciduria. The current knowledge about the potential role of organic acids and their derivatives in the development of metabolic decompensation, toxic damage to the nervous system and internal organs is presented. Early diagnosis by tandem mass spectrometry is extremely important, since timely treatment started (diet therapy, the use of hydroxycobalamin in the B<sub>12</sub>-dependent form) prevent an unfavorable outcome and allow a high degree of rehabilitation for children with this pathology. Moreover, the identification of the primary molecular genetic defect makes it possible to adjust the patient management tactics and to carry out further prenatal diagnosis of the pathology in subsequent pregnancies.

**Keywords:** inherited metabolic disorders, organic acid disorders, methylmalonic aciduria, mitochondrial dysfunction.

## РЕЗЮМЕ

### МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ МЕТИЛМАЛОНОВОЙ АЦИДУРИИ (ОБЗОР)

<sup>1</sup>Жармаханова Г.М., <sup>1</sup>Сырлыбаева Л.М., <sup>1</sup>Кононец В.И.,  
<sup>2</sup>Нурбаулина Э.Б., <sup>3</sup>Байкадамова Л.И.

<sup>1</sup>Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова, <sup>1</sup>кафедра молекулярной биологии и медицинской генетики, <sup>2</sup>кафедра общей врачебной практики №2; <sup>3</sup>Медицинский центр Актобе, Казахстан

В обзоре обобщены современные сведения литературы о наследственном нарушении обмена аминокислот с разветвленной цепью – метилмалоновой ацидурии, характеризующейся острым началом, кризовым течением и высокой смертностью. Представлена молекулярно-генетическая характеристика известных тринадцати различных генов, ответственных за синтез метилмалонил-КоА-мутазы, метилмалонил-КоА-эпимеразы и метаболизм витамина B<sub>12</sub>, мутации которых приводят к развитию метилмалоновой ацидурии. Приведены современные данные о потенциальной роли органических кислот и их производных в развитии метаболической декомпенсации, токсическом поражении нервной системы и внутренних органов. Весьма значима ранняя диагностика методом тандемной масс-спектрометрии, так как

своевременно начатое лечение (диетотерапия, применение гидроксикобаламина при  $B_{12}$ -зависимой форме) позволяет избежать неблагоприятный исход и добиться высокой степени реабилитации детей с данной патологией. Идентификация первичного молекулярно-генетического дефекта позволяет скорректировать тактику ведения больного и проводить в дальнейшем пренатальную диагностику патологии при последующих беременностях.

რეზიუმე

მეთილმალონური აციდურის განვითარების მოლეკულურ-გენეტიკური ასპექტები (მიმოხილვა)

<sup>1</sup>გ. ჟარმახანოვა, <sup>1</sup>ლ. სირლიბაევა, <sup>1</sup>ე. კონონცი, <sup>2</sup>ენურბაულინა, <sup>3</sup>ლ. ბაიკადამოვა

დასავლეთ ყაზახეთის მარტ ოსპანოვის სახ. სამედიცინო უნივერსიტეტი, <sup>1</sup>მოლეკულური ბიოლოგიის და სამედიცინო გენეტიკის კათედრა; <sup>2</sup>ზოგადი პრაქტიკის ექიმების კათედრა №2; <sup>3</sup>აქტობეს სამედიცინო ცენტრი, ყაზახეთი

მიმოხილვაში განზოგადებულია თანამედროვე ლიტერატურის მონაცემები ამინოჟავების ცვლის მემ-

კვირული დარღვევის – მეთილმალონური აციდურის შესახებ, რომელსაც ახასიათებს მწვავე დასაწყისი, კრიზული მიმდინარეობა და მაღალი სიკვდილობა. წარმოდგენილია სხვადასხვა ცნობილი 13 გენის მოლეკულურ-გენეტიკური მახასიათებლები, რომლებიც პასუხისმგებელია მეთილმალონილ-KoA-მუტაზას, მეთილმალონილ-KoA-ეპიმერაზას სინთეზზე და ვიტამინი  $B_{12}$ -ის მეტაბოლიზმზე, რომელთა მუტაცია იწვევს მეთილმალონური აციდურის განვითარებას. მოცემულია თანამედროვე მონაცემები ორგანული მჟავების და მათგან წარმოებულების პოტენციური როლის შესახებ მეტაბოლური დეკომპენსაციის განვითარებაში, ნერვული სისტემის და შინაგანი ორგანოების ტოქსიკურ დაზიანებაში. მეტად მნიშვნელოვანია ადრეული დიაგნოსტიკა ტანდემური მასს-სპექტრომეტრის მეთოდით, რადგანაც დროულად დაწყებული მკურნალობა (დეტოთერაპია, პიდროქსიკობალამინის გამოყენება  $B_{12}$ -დამოკიდებული ფორმის დროს) იძლევა არაკეთილსაზურველი შედეგის თავიდან აცილების და ამ პათოლოგიის მქონე ბავშვების მაღალი ხარისხის რეაბილიტაციის მიღწევის საშუალებას. პირველადი მოლეკულურ-გენეტიკური დეფექტის იდენტიფიკაცია იძლევა პაციენტის მართვის ტაქტიკის კორექციის და მომავალში, მომდევნო ორსულობის დროს ამ პათოლოგიის პრენატალური დიაგნოსტიკის საშუალებას.

## COVID-19 AND CHILDREN: COMPLICATIONS AND LATE OUTCOMES

Zhvania M., Kvezereli-Kopadze M., Kutubidze T., Kapanadze N., Gordeladze M., Iakobashvili A., Nakhutsrishvili E.

Tbilisi State Medical University, G. Zhvania Pediatric Academic Clinic, Georgia

Covid-19 became a challenge for doctors around the world, including pediatricians since December 2019, as novel infection named coronavirus disease 2019 (COVID-19) broke out in Wuhan, China, and has been sweeping across the globe. COVID-19 was officially declared a pandemic by WHO on 11 March 2020. The disease is caused by a newly identified strain of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus, which was named SARS-CoV-2 after SARS-CoV that caused the epidemic of SARS in 2002 [2,12].

SARS-CoV-2 belongs to the coronavirus family, which are enveloped viruses with a spherical morphology and a single-stranded RNA (ss RNA) genome. The spike glycoproteins (S protein) cross through the peploms of the virus and form a crown-like surface. Through the receptor binding domain (RBD) located in the S1 subunit of the S protein, the virus can ligate to the host cell receptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and invade into the cell [2].

The clinical spectrum of COVID-19, which is caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ranges from asymptomatic to severe respiratory symptoms, extrapulmonary manifestations and death [8].

Children of all ages appear to be susceptible to infection by SARS-CoV-2, so far the majority of COVID-19 cases in children are mild [3]. Few children with COVID-19 infection are hospitalized, and fewer children than adults experience fever, cough or shortness of breath. Although rare, hospitalization rates appear to be highest among children younger than 1 year of age and those with underlying conditions (chronic lung disease including asthma, cardiovascular disease and immunosuppression) [7,9].

Persistent symptoms in adults after COVID-19 are emerging and the term long COVID is increasingly appearing in the literature [9]. However, pediatric data are scarce. As pediatricians, we are facing new entity- “long Covid” in children, though there is limited data in the world. In a systematic review now published in *Acta Paediatrica*, Jonas F Ludvigsson, pediatrician at Örebro University Hospital and professor at the Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, reviewed 179 publications that might concern long COVID in children (here defined as symptoms persistent two months after onset of COVID-19), but none of these publications actually concerned long COVID in children [10].