

# **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

---

ISSN 1512-0112

№ 9 (306) Сентябрь 2020

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



**ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ**

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლე

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

**No 9 (306) 2020**

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

Издается в сотрудничестве и под патронажем  
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან  
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

**ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ  
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК**

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

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

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

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

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

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

## **МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ**

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

### **ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Николай Пирцхалаишвили

### **НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

Елене Гиоргадзе

### **ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

Нино Микаберидзе

### **НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

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

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия), Амиран Гамкрелидзе (Грузия),  
Константин Кипиани (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),  
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия),  
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 Гогешашвили,  
Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, 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; Georgian Academy of Medical Sciences; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).

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

### **EDITOR IN CHIEF**

Nicholas Pirtskhalaishvili

### **SCIENTIFIC EDITOR**

Elene Giorgadze

### **DEPUTY CHIEF EDITOR**

Nino Mikaberidze

### **SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL**

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

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

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

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

Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tengiz Riznis (USA), Revaz Sepiashvili (Georgia)

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

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

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

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

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

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

Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, 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, 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.

**WEBSITE**

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

Phone: +1 (917) 327-7732

## 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. Корректурa авторам не высылается, 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. რენტგენოგრაფიების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.



Содержание:

<b>Savchuk R., Kostyev F., Dekhtiar Y.</b> URODYNAMIC PATTERNS OF ARTIFICIAL BLADDER.....	7
<b>Тяжелов А.А., Карпинская Е.Д., Карпинский М.Ю., Браницкий А.Ю.</b> ВЛИЯНИЕ КОНТРАКТУР ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА НА СИЛУ МЫШЦ БЕДРА.....	10
<b>Тандилава И.И., Урушадзе О.П., Цецхладзе Д.Ш., Цецхладзе Г.Н., Путкарадзе М.Ш.</b> РОЛЬ И МЕСТО ВИРТУАЛЬНОЙ КТ-КОЛОНОСКОПИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ.....	19
<b>Dosbaev A., Dilmagambetov D., Ilyasov E., Tanzharykova G., Baisalbayev B.</b> EFFECTIVENESS OF EARLY VIDEO-ASSISTED MINI-ACCESS SURGERY IN TREATMENT OF COMPLICATED FORMS OF TUBERCULOUS PLEURISY.....	23
<b>Dvali M., Tsertsvadze O., Skhirtladze Sh.</b> USE OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN DETECTION OF CYSTOID MACULAR EDEMA AFTER TREATMENT WITH NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS .....	28
<b>Zabolotnyi D., Zabolotna D., Zinchenko D., Tsvirinko I., Kizim Y.</b> DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH SINONASAL INVERTED PAPILLOMA.....	31
<b>Smolyar N., Lesitskiy M., Bezvushko E., Fur N., Hordon-Zhura H.</b> ENAMEL RESISTANCE IN CHILDREN WITH MALOCCLUSIONS .....	37
<b>Ivanyushko T., Polyakov K., Usatov D., Petruk P.</b> THE CONTENT OF NK CELLS AND THEIR SUBTYPES IN THE CASE OF DRUG-INDUCED JAW OSTEONECROSIS.....	41
<b>Antonenko M., Reshetnyk L., Zelinskaya N., Stolyar V., Revych V.</b> DIVERSITY OF TREATMENT OF GENERALIZED PERIODONTAL DISEASES..... IN PATIENTS WITH ANOREXIA NERVOSA	46
<b>Косырева Т.Ф., Абакелия К.Г.</b> СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЛИЯНИИ ПИЩЕВЫХ ЖИДКОСТЕЙ НА СОСТОЯНИЕ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР).....	52
<b>Sharashenidze M., Tkeshelashvili V., Nanobashvili K.</b> DENTAL FLUOROSIS PREVALENCE, SEVERITY AND ASSOCIATED RISK FACTORS IN PRE-SCHOOL AGED CHILDREN RESIDING IN FLUORIDE DEFICIENT REGIONS OF GEORGIA .....	57
<b>Горбатюк О.М., Солейко Д.С., Курило Г.В., Солейко Н.П., Новак В.В.</b> УРГЕНТНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА У ДЕТЕЙ.....	61
<b>Беш Л.В., Слюзар З.Л., Маюра О.И.</b> ОПТИМИЗАЦИЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ОСОБЕННОСТИ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ И МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ .....	67
<b>Tchkonka D., Vacharadze K., Mskhaladze T.</b> THE EFFICACY OF ENDOBRONCHIAL VALVE THERAPY IN COMPLEX TREATMENT .....	73
<b>Gogichaishvili L., Lobjanidze G., Tsertsvadze T., Chkhartishvili N., Jangavadze M.</b> DIRECT-ACTING ANTIVIRALS FOR HEPATITIS C DO NOT AFFECT THE RISK OF DEVELOPMENT OR THE OUTCOME OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA .....	76
<b>Грек И.И., Рогожин А.В., Кушнир В.Б., Колесникова Е.Н., Кочуева М.Н.</b> ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ.....	81
<b>Tsaryk V., Swidro O., Plakhotna D., Gumeniuk N., Udovenko N.</b> COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY AMONG KYIV RESIDENTS: HETEROGENEITY OF MANIFESTATIONS (CLINICAL CASE REVIEW).....	88
<b>Марута Н.А., Панько Т.В., Каленская Г.Ю., Семикина Е.Е., Денисенко М.М.</b> ПСИХООБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА В ПРОФИЛАКТИКЕ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ВНУТРЕННЕ ПЕРЕМЕЩЕННЫХ ЛИЦ.....	92

<b>Babalian V., Pastukh V., Sykal O., Pavlov O., Rudenko T., Ryndenko V.</b> MANAGEMENT OF EMOTIONAL DISORDERS IN ELDERLY PATIENTS UNDERGOING SURGICAL TREATMENT OF PROXIMAL FEMORAL FRACTURES .....	99
<b>ნანეიშვილი Н.Б., Силагадзе Т.Г.</b> ОЦЕНКА НЕВЕРБАЛЬНОГО ИНТЕЛЛЕКТА И СОЦИАЛЬНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ, МАНИФЕСТИРОВАННОЙ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ .....	107
<b>Смагулов Б.</b> СОЦИОДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СУИЦИДЕНТОВ ТЮРКСКИХ И СЛАВЯНСКИХ НАЦИОНАЛЬНОСТЕЙ .....	113
<b>Asatiani N., Todadze Kh.</b> NEUROLOGICAL DISORDERS AMONG THE USERS OF HOMEMADE ARTISANAL EPHEDRONE PSYCHOSTIMULANTS AND INVESTIGATION OF THIOGAMMA EFFICACY IN THEIR TREATMENT .....	117
<b>Фартушок Т.В.</b> COVID-19: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КЛИНИК ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ .....	122
<b>Dondoladze Kh., Nikolaishvili M., Museliani T., Jikia G., Zurabashvili D.</b> IMPACT OF HOUSEHOLD MICROWAVE OVEN NON-IONIZING RADIATION ON BLOOD PLASMA CORTISOL LEVELS IN RATS AND THEIR BEHAVIOR.....	132
<b>Ivanov O., Haidash O., Voloshin V., Kondratov S., Smirnov A.</b> INFLUENCE OF THE ACTING SUBSTANCE “SODIUM DICLOFENAC” ON BONE MARROW CELLS.....	137
<b>Tuleubaev B., Saginova D., Saginov A., Tashmetov E., Koshanova A.</b> HEAT TREATED BONE ALLOGRAFT AS AN ANTIBIOTIC CARRIER FOR LOCAL APPLICATION .....	142
<b>Kakabadze M.Z., Paresishvili T., Kordzaia D., Karalashvili L., Chakhunashvili D., Kakabadze Z.</b> RELATIONSHIP BETWEEN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA AND IMPLANTS (REVIEW) .....	147
<b>Удод А.А., Центило В.Г., Солодкая М.М.</b> КРАНИОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ЧЕЛОВЕКА .....	151
<b>Удод А.А., Помпий А.А., Кришук Н.Г., Волошин В.А.</b> ИССЛЕДОВАНИЕ НАПРЯЖЕННО-ДЕФОРМИРОВАННЫХ СОСТОЯНИЙ РАЗЛИЧНЫХ КОНСТРУКЦИЙ АДГЕЗИВНЫХ МОСТОВИДНЫХ ПРОТЕЗОВ .....	156
<b>Дорофеева Л.М., Карабин Т.А., Менджул М.В., Хохлова И.В.</b> ЭМБРИОН И ПЛОД ЧЕЛОВЕКА: ПРОБЛЕМЫ ПРАВОВОЙ ЗАЩИТЫ .....	162
<b>Корчева Т.В., Невельская-Гордеева Е.П., Войтенко Д.А.</b> ВРАЧЕБНАЯ ТАЙНА: МЕДИЦИНСКИЙ, УГОЛОВНО-ПРОЦЕССУАЛЬНЫЙ И ФИЛОСОФСКО-ПРАВОВОЙ АСПЕКТЫ ЕЁ РАЗГЛАШЕНИЯ (ОБЗОР) .....	166
<b>Бортник С.Н., Калениченко Л.И., Слинько Д.В.</b> ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЮРИДИЧЕСКОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ НА ПРИМЕРЕ УКРАИНЫ, ГЕРМАНИИ, ФРАНЦИИ, США.....	171
<b>Fyl S., Kulyk O., Fedotova H., Lelet S., Vashchuk N.</b> MEDICAL MALPRACTICE AND LEGAL LIABILITY IN THE RENDERING OF HEALTHCARE SERVICES IN UKRAINE.....	178
<b>Pavlov S., Nikitchenko Y., Tykhonovska M.</b> THE IMPACT OF THE CHEMICAL AGENTS OF DIFFERENT PHARMACOLOGICAL GROUPS ON THE KLOTRO PROTEIN CONCENTRATION IN THE CARDIOMYOCYTE AND NEUROCYTE SUSPENSION IN 120 MINUTE HYPOXIA IN VITRO.....	184
<b>Gorgiladze N., Zoidze E., Gerzmava O.</b> IMPLEMENTATION OF QUALITY VALIDATION INDICATORS IN HEALTHCARE.....	188
<b>Mikava N., Vasadze O.</b> PROSPECTS IN MEDICAL TOURISM IN GEORGIA- CHALLENGES, AND BARRIERS IN HEALTHCARE SECTOR.....	194

## THE CONTENT OF NK CELLS AND THEIR SUBTYPES IN THE CASE OF DRUG-INDUCED JAW OSTEONECROSIS

Ivanyushko T., Polyakov K., Usatov D., Petruk P.

*Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation*

Osteonecrosis of the jaw (ONJ) is a serious complication after the treatment with antiresorptive drugs, such as bisphosphonates (BPs) and denosumab (Dmab), which are used for the treatment of osseal metastases. More than 65 % of the men with prostate cancer and almost 75% of the women with breast cancer have osseal metastases. ONJ may develop in 27.5% of the patients exposed to antiresorptive drugs [4,10,11,13,19].

The possible mechanisms of ONJ pathogenesis include, first of all, impaired bone remodeling. An important role is played by oral infection and altered immunity [2,7,12].

One of the important mechanisms for the development of osteonecrosis is the interaction between NK cells and osteoclasts. NK cells cause apoptosis of osteoclasts, which results in a sharp reduction of bone erosion [5].

The bisphosphonate drugs (zoledronate and alendronate) cause an increased release of the pro-inflammatory mediators by the osteoclasts, and thereby inhibit the cytotoxicity mediated by NK cells [18].

The development of the immune response of the organism to any influence is accompanied by changes in the subpopulation composition, as well as by appearance of membrane and intracellular markers on their cell surface. The determination of the subpopulation composition of the lymphocytes serves as a diagnostic indicator, which makes it possible to assess the course of the processes occurring in the organism.

One of the most important populations of immune cells are NK cells (natural killer cells), which possess cytolytic activity against the target cells, and are involved in the regulation of the innate and adaptive immune responses through the secretion of many chemokines and cytokines, thus amplifying and modulating the immune response [1,6,9]. They consist of phenotypically different subsets with various functional properties [15,17].

Two main subpopulations are identified among the population of circulating NK cells. One of them expresses the CD16 subpopulation and a low level of the CD56 subpopulation (CD16<sup>+</sup> (or high) CD56<sup>dim</sup>). The other one expresses the CD56 subpopulation; however, the CD16 subpopulation is represented on them in low density or is completely absent (CD16<sup>-</sup> (or low)CD56<sup>bright</sup>).

The CD16<sup>high</sup>CD56<sup>dim</sup> subpopulation amounts to approximately 80-90% of NK cells in the peripheral blood and has high cytolytic activity. The CD16<sup>-</sup> (or low)CD56<sup>bright</sup> subpopulation amounts to approximately 10-20% of the total number of NK cells. In response to IL-2 stimulation, this population of cells can secrete IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$ , IL-10, IL-13, GM-CSF, and some other cytokines, and has lower cytolytic activity [3]. The NK and NK-T cells, being the components of the innate immune system, play a decisive role in the antitumor immunity [8,14,16].

The relative number of NK cells and their activity significantly change during the neoplastic processes and viral infections, as well as in the case of a purulent inflammation, autoimmune diseases, and during other processes.

The study was aimed at assessing the population structure of lymphocytes and the subpopulation composition of NK cells in the peripheral blood of humans in the case of drug-induced ONJ for improving the quality of diagnosis, the treatment, and the prevention of ONJ.

**Material and methods.** Thirty patients were examined, including 15 patients with drug-induced osteonecrosis of the jaw (DI-ONJ), 10 healthy individuals, and five patients with PID of the maxillofacial region, with phlegmons of the submandibular space.

The patients with DIONJ included 10 men and five women. The age of the patients ranged from 49 to 77 years. From the anamnesis of the disease: all the patients with DIONJ had previously received treatment for oncological diseases (prostate cancer, breast cancer), surgery, and chemotherapy due to the presence of metastases. The patients had received BPs — injections of the Zometa drug (zoledronic acid) for 1.5-3 years. All the patients had been intravenously administered 4 mg of zoledronic acid every four weeks.

Upon admission to the Maxillofacial Surgery Clinic of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, the patients complained of pain and fistulas with purulent discharge in the oral cavity, which occurred after odontectomy.

All the patients with DIONJ had areas of mucous membrane necrosis in the oral cavity in the area of the extracted teeth, along with exposure of the bone tissue of the alveolar process, and unsatisfactory hygienic state of the oral cavity and sanation result. Fistulous passages with purulent discharge were present on the skin. Five patients had previously received surgical treatment with partial jaw resection. These patients were readmitted due to a relapse of osteonecrosis after the previous surgical treatment. Computed tomography (CT) scans showed multiple foci of bone destruction, osteoporosis, and bone tissue resorption of varying prevalence.

The treatment was performed according to the following scheme: seven days before surgery — the treatment of oral wounds with 0.05% chlorhexidine solution one – two times a day, antibiotic therapy (clindamycin — 150 mg four times a day); after that, surgery — osteonecrectomy — was made with complete layered wound closure; antibacterial therapy in the post-surgery period (ceftriaxone — 1.0 g two times a day intramuscularly for seven days); hospital admission for up to seven days after surgery; and removal of stitches outpatiently.

The population composition of lymphocytes and the subpopulation composition of NK cells in the peripheral human blood were assessed by laser flow cytometry using monoclonal antibodies with a four-color marker. The study was performed on a FACS Canto II flow cytometer manufactured by Becton Dickinson (BD), USA.

The work was performed at the Department of Immunodiagnosics and Immunocorrection of the Federal State Budgetary Establishment State Research Center of the Institute of Immunology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

The SPSS Statistics software package version 17.0 (Inc., Chicago, USA) was used for statistical data processing. For assessing the trend of the quantitative traits, the median was chosen, and for the interval assessment — the 5 – 95 percentiles were chosen, since the studied samples did not obey the normal distribution law.

**Results and discussion.** In the patients with DIONJ, the leukocyte counts did not significantly differ from those in the healthy individuals (Table 1). In contrast, in the patients with PID in the maxillofacial area, an increased level of leukocytes was noted ( $p < 0.05$ ).

Table 1. The population composition of the lymphocytes in the examined individuals M0 (5; 95)

Indicator	Healthy individuals (n=10)	The group of the patients with PID (n=5)	The group of the patients with DIONJ (n=15)
Leukocytes, abs.	7,500 (7,000; 7,800)	10,700 (9,000; 15,000) *	6,400 (5,700; 10,000) **
Lymphocytes, %	29 (23; 33)	17 (16; 23) *	19 (17; 32) *
Lymphocytes, abs.	2,030 (1,794; 2,475)	1,523 (1,046; 1,921) *	1,482 (1,152; 1,950) *
CD3 <sup>+</sup> (T-lymphocytes), %	73 (72; 75)	56 (51; 71) *	76 (71; 81) **
CD3 <sup>+</sup> , abs.	1,462 (1,346; 1,807)	1,819 (1,762; 1,978)	1,200 (876; 1,318) ***
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> /56 <sup>+</sup> , %	15 (13; 18)	31 (19; 38) *	13 (9; 17) ***
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> /56 <sup>+</sup> , abs	371 (233; 382)	564 (481; 623) *	196 (181; 334) ***
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> /56 <sup>+</sup> , %	7 (3; 8)	4 (3; 6) *	9 (6; 28) ***
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> (or high) 56 <sup>dim</sup> , % (relative to the total level of NK cells) cytolytic	97 (96.6; 97.9)	96.7 (95.1; 98.6)	98.6 (97.4; 99.18) ***
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> (or low) 56 <sup>bright</sup> , % (relative to the total level of NK cells) cytokine-producing	3 (2.1; 3.4)	3.3 (1.4; 4.9)	1.4 (0.82; 2.6) ***

note: \* – the veracity of the differences with the healthy individuals,  
\*\* – the differences between the groups of the patients (p < 0.05)

The level of lymphocytes, in relative and absolute terms, reduced both in the patients with DIONJ and in the patients with PID in the maxillofacial area, in contrast to the healthy individuals (p<0.05). No difference was found in the indicators between these groups of patients.

The determination of the T-lymphocyte population (CD3<sup>+</sup>) showed that their level in relative terms was lower only in the patients with PID, and was significantly different from that in the patients with DIONJ (p<0.05).

In absolute terms, the level of T-lymphocytes (CD3<sup>+</sup>) was lower in the patients with DIONJ and was significantly different from that in the healthy individuals and the patients with PID (p<0.05).

The total population of NK cells (CD3-CD16<sup>+</sup>/56<sup>+</sup>) in the patients with DIONJ was different from that in the healthy individuals and the patients with PID in the maxillofacial region. In the patients with DIONJ, the population of NK cells (CD3-CD16<sup>+</sup>/56<sup>+</sup>) was lower in relative terms by 25% in 50 % of the patients, and in absolute terms — by 45% in 75% of the patients, compared to the healthy individuals (p<0.05). In contrast, in the patients with PID, the population of NK cells (CD3-CD16<sup>+</sup>/56<sup>+</sup>) was twice greater, compared to that in the healthy individuals, and three times greater, compared to the population in the patients with DIONJ (p<0.05). In the patients with DIONJ, not only the total number of NK cells but also the level of the subtypes of NK cells differed. Their imbalance was noted. Relative to the common NK cells, the level of cytolytic subtypes of NK cells (CD3-CD16<sup>+</sup>(or high) 56<sup>dim</sup>) was elevated, and the level of cytokine-producing cells (CD3-CD16<sup>+</sup>(or low) 56<sup>bright</sup>) was reduced, compared to the healthy individuals (p<0.05). In the healthy individuals, the median of cytolytic NK cells (CD3-CD16<sup>+</sup>(or high) 56<sup>dim</sup>) was 97 (percentiles 96.6; 97.9), while that of the cytokine-producing NK cells (CD3-CD16<sup>+</sup>(or low) 56<sup>bright</sup>) was 3 (percentiles 2.1, 3.4). In the patients with DIONJ, the median of cytolytic NK cells (CD3-CD16<sup>+</sup>(or high) 56<sup>dim</sup>) was 98.6 (percentiles 97.4, 99.18), and that of the cytokine-producing cells (CD3-CD16<sup>+</sup>(or low) 56<sup>bright</sup>) — 1.4 (percentiles 0.82, 2.6).

In the case of PID, the level of cytolytic NK subtypes (CD3-CD16<sup>+</sup>(or high) 56<sup>dim</sup>) and that of the cytokine-producing cells (CD3-CD16<sup>+</sup>(or low) 56<sup>bright</sup>) were not different from the norm.

The level of subtypes of NK-T cells (CD3+CD16<sup>+</sup>/56<sup>+</sup>) with supercytolytic activity was on average elevated 3.5 times in the patients with DIONJ, compared to the healthy individuals (p<0.05). In the patients with PID, in contrast to the healthy individuals and the patients with DIONJ, the level of subtypes of NK-T cells (CD3+CD16<sup>+</sup>/56<sup>+</sup>) was 1.5–3.0 times lower. In the healthy individuals, the median of NK-T cells (CD3+CD16<sup>+</sup>/56<sup>+</sup>) was 7 (percentiles 3; 8), in the patients with PID — 4 (percentiles 3; 6), and in the patients with DIONJ — 9 (percentiles 6, 28), respectively.

In the patients with DIONJ, after the surgical treatment, the relative and absolute levels of lymphocytes and that of NK cells (CD3-CD16<sup>+</sup>/56<sup>+</sup>) normalized on the seventh day, while the level of NK-T cells (CD3+CD16<sup>+</sup>/56<sup>+</sup>) sharply decreased. The level of T-lymphocytes (CD3<sup>+</sup>) remained low in relative terms. The level of NK cells subtypes did not change after the treatment; the level of NK cytolytic cells (CD3-CD16<sup>+</sup>(or high) 56<sup>dim</sup>) remained high, and the level of cytokine-producing cells (CD3-CD16<sup>+</sup>(or low) 56<sup>bright</sup>) remained low (Table 2).

In the patients with DIONJ, in contrast to the healthy individuals, the most significant was the reduction of the level of lymphocytes and the overall population of NK cells (Table 1). Imbalance of the subtypes of NK cells was noted. As to the total level of NK cells, the level of cytolytic subtypes of NK cells was elevated, while the level of the cytokine-producing cells was lowered. The level of the subtypes of NK-T cells with supercytolytic activity was also elevated. In the patients with PID of the maxillofacial region, in contrast to patients with DIONJ, the typical signs of the inflammatory process were expressed. On the background of severe leukocytosis, the level of lymphocytes and the population of T-lymphocytes (CD3<sup>+</sup>) were reduced. An increase in the level of the total population of NK cells was typical; however, the levels of cytolytic and cytokine-producing NK cells were within the norm. In contrast to patients with DIONJ, the level of the subtypes of NK-T cells with supercytolytic activity was reduced.

After the surgical treatment, no cardinal changes in the lymphocyte population composition were observed in the patients with DIONJ. The level of the subtypes of NK cells did not change after the treatment, the level of cytolytic NK cells remained high, and the level of the cytokine-producing cells remained low.

Table 2. The population composition of the lymphocytes with DIONJ before and after the treatment M0 (5; 95)

Indicator	Healthy individuals (n=10)	The group of the patients with DIONJ before the treatment (n=15)	The group of the patients with DIONJ after the treatment (n=7)
Leukocytes, abs.	7,500 (7,000; 7,800)	6,400 (5,700; 10,000)	7,600 (6,000; 9,000)
Lymphocytes, %	29 (23; 33)	19 (17; 32)	26 (18; 32)
Lymphocytes, abs.	2,030 (1,794; 2,475)	1,482 (1,152; 1,950)	2,270 (1,420; 2,700)
CD3 <sup>+</sup> (T-lymphocytes), %	73 (72; 75)	76 (47; 81)	65 (57; 76) *
CD3 <sup>+</sup> , abs.	1,462 (1,346; 1,807)	1,269 (876; 1,424) *	1,319 (1,200; 1,418) *
CD3CD16 <sup>+</sup> /56 <sup>+</sup> , %	15 (13; 18)	14 (9; 18)	13 (10; 17)
CD3CD16 <sup>+</sup> /56 <sup>+</sup> , abs	371 (233; 382)	196 (181; 334) *	351 (207; 383) **
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> /56 <sup>+</sup> , %	7 (3; 8)	9 (6; 28) *	5 (1; 8) **
CD3CD16 <sup>+(or high)</sup> 56 <sup>dim</sup> , % (relative to the total level of NK cells) cytolytic	97 (96.6; 97.9)	98.5 (97.1; 98.6) *	98.6 (97.4; 99.18) *
CD3CD16 <sup>-(or low)</sup> 56 <sup>bright</sup> , % (relative to the total level of NK cells) cytokine-producing	3 (2.1, 3.4)	1.5 (1.4; 2.9) *	1.4 (0.82; 2.6) *

note: \* – the veracity of the differences with the healthy individuals, \*\* – the differences between the groups of the patients ( $p < 0.05$ )

Thus, the population composition of lymphocytes in the peripheral blood of the patients with DIONJ was different from that in the healthy individuals and the patients with PID of the maxillofacial area. This pathology was accompanied by a reduction of the innate defense factors, as evidenced by the reduction in the total population of NK cells, as well as by the imbalance of the subtypes of NK cells, the high level of cytolytic NK cells and NK-T cells with supercytolytic activity and a reduction of the population of cytokine-producing NK cells. The imbalance of NK cells (the natural killer cells) may be an indicator of unfavorable prognosis for osteonecrosis treatment.

The surgical treatment (osteonecrectomy) promoted effective recovery and the possibility of replacing the post-surgery defect. However, in the peripheral blood, no drastic changes occurred in NK lymphocytes and their subtypes, which in the long term might result in a relapse and repeated surgery.

The modern method of studying the content of NK lymphocytes and their subtypes in the patients with DIONJ may be recommended for diagnosis and prediction of complications, and for determining the effectiveness of the treatment.

**Conclusion.** The studies have shown that the mechanisms of innate immunity play a key role in the ONJ pathogenesis. This pathology is characterized by a low level of innate protection factors, as evidenced by the reduction of the total population of NK cells, and the imbalance of the NK cells subtypes. The high content of cytolytic NK cells and NK-T cells and a low level of NK cytokine-producing cells were noted. The imbalance of NK cells (the natural killer cells) was an indicator of unfavorable prognosis for the osteonecrosis treatment. The surgical treatment (osteonecrectomy) promoted effective recovery and the possibility of replacing the post-surgery defect. However, in the peripheral blood, no drastic changes occurred in NK lymphocytes and their subtypes, which in the long term might result in relapse. The modern method of studying the content of NK lymphocytes and their subtypes in the patients with ONJ may be recommended for diagnosing and predicting complications, and for determining the effectiveness of the treatment.

## REFERENCES

1. Babaskina LI, Litvinova TM, Babaskin DV, Savinova OV, Winter EA. Influence of Flavonoids on the Cytotoxic Activ-

ity of Mononuclear Blood Cells in Model Tests. Open Access Maced J Med Sci. 2019; 30(7(12)): 1900-1904. Doi: 10.3889/oamjms.2019.331.

2. Chang J, Hakam AE, McCauley LK. Current Understanding of the Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaw. Curr Osteoporos Rep 2018; 16(5): 584-595.

3. Cooper MA, Fehniger TA and Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cells subsets. Trends Immunol 2001; 22(11): 633-40.

4. Eleutherakis-Papaikovou E, Bamias A. Antiresorptive treatment-associated ONJ. European Journal of Cancer Care (Engl) 2017; 26(6): e12787. Retrieved from: <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.wiley-ecc-v-26-i-6-ecc12787>

5. Feng S, Madsen SH, Viller NN, Neutzsky-Wulff AV, Geisler C, Karlsson L and Söderström K. Interleukin-15-activated natural killer cells kill autologous osteoclasts via LFA-1, DNAM-1 and TRAIL, and inhibit osteoclast-mediated bone erosion in vitro. Immunology 2015; 145(3): 367-79.

6. Filipovic I, Sönnnerborg I, Strunz B, Friberg D, Cornillet M, Hertwig L, Ivarsson MA, Björkström N.K. 29-Color Flow Cytometry: Unraveling Human Liver NK Cell Repertoire Diversity. Front Immunol 2019; 19(10). Retrieved from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.02692/full>

7. Gao SY, Lin RB, Huang SH, Liang YJ, Li X, Zhang SE, Ouyang DQ, Li K, Zheng GS, Liao GQ. PDGF-BB exhibited therapeutic effects on rat model of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw by enhancing angiogenesis and osteogenesis. Bone 2019; 29: 115117.

8. Hu J, Wang E, Liu L, Wang Q, Xia D, Bai W, Tie J, Li X, Yuan J, Yang S, Jiang D, Shi J, Sun Y, Wang J, Zhang C, Niu J, Li K, He C, Guo W, Lv Y, Chen H, Yuan X, Yu T, Wang Z, Luo B, Han N, Zhu Y, Yin Z, Fan D, Zhang Z, Yang K, Han G. Sorafenib may enhance antitumour efficacy in hepatocellular carcinoma patients by modulating the proportions and functions of natural killer cells. Invest New Drugs. 2019; 13.

9. Kaur K, Cook J, Park SH, Topchyan P, Kozłowska A, Ohanian N, Fang C, Nishimura I, Jewett A. Novel Strategy to Expand Super-Charged NK Cells with Significant Potential to Lyse and Differentiate Cancer Stem Cells: Differences in NK Expansion and Function between Healthy and Cancer Patients. Front Immunol 2017; 5(8). Retrieved from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00297/full>

10. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Brandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Cooper C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Al Dabagh R, Davison KS, Kendler DL, Sándor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP, Compston J. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015; 30(1): 3-23.
11. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Brandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Cooper C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Dabagh RA, Davison KS, Sándor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP, Compston J. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom* 2017; 20(1): 8-24.
12. Manzano-Moreno FJ, Ramos-Torrecillas J, De Luna-Bertos E, Reyes-Botella C, García-Martínez O, Ruiz C. Effect of Clodronate on Antigenic Profile, Growth, and Differentiation of Osteoblast-Like Cells. *J Oral Maxillofac Surg* 2016; 74(9): 1765-70.
13. Marconcini S, Giammarinaro E, Cosola S, Genovesi AM, Covani U. Mandibular Osteonecrosis Associated with Antacid Therapy (Esomeprazole). *Eur J Case Rep Intern Med*. 2019; 6. Retrieved from: <https://www.ejcrim.com/index.php/EJCRIM/article/view/1279/1813>
14. Minetto P, Guolo F, Pesce S, Greppi M, Obino V, Ferretti E, Sivori S, Genova C, Lemoli RM, Marcenaro E. Harnessing NK Cells for Cancer Treatment. *Front Immunol* 2019; 6(10): 2836. Retrieved from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.02836/full>
15. Pfefferle A, Jacobs B, Netskar H, Ask EH, Lorenz S, Clancy T, Goodridge JP, Sohlberg E, Malmberg KJ. Intra-lineage Plasticity and Functional Reprogramming Maintain Natural Killer Cell Repertoire Diversity. *Cell Rep.* (March 13, 2019). Retrieved from: <https://ssrn.com/abstract=3353222>
16. Rezaeiard S, Safaei A, Talei A, Faghhi Z, Erfani N. NK, NKT and Invariant-NKT Cells in Tumor Draining Lymph Nodes of Patients with Breast Cancer. *Iran J Immunol* 2019; 16(4): 291-298.
17. Tiwary S, Berzofsky JA, Terabe M. Altered Lipid Tumor Environment and Its Potential Effects on NKT Cell Function in Tumor Immunity. *Front Immunol* 2019; 18(10). Retrieved from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.02187/full>.
18. Tseng HC, Kanayama K, Kaur K, Park SH, Park S, Kozłowska A, Sun S, McKenna CE, Nishimura I, Jewett A. Bisphosphonate-induced differential modulation of immune cell function in gingiva and bone marrow in vivo: role in osteoclast-mediated NK cell activation. *Oncotarget* 2015; 21(6(24)): 20002-20025
19. Turner B, Drudge-Coates L, Ali S, Pati J, Nargund V, Ali E, Cheng L, Wells P. Osteonecrosis of the Jaw in Patients Receiving Bone-Targeted Therapies: An Overview-Part I. *Urol Nurs* 2016; 36(3): 111-6, 154.

## SUMMARY

### THE CONTENT OF NK CELLS AND THEIR SUBTYPES IN THE CASE OF DRUG-INDUCED JAW OSTEO NECROSIS

Ivanyushko T., Polyakov K., Usatov D., Petruk P.

*Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation*

The goal of the study is assessing the population structure of lymphocytes and the subpopulation composition of NK cells in the peripheral blood of humans in the case of drug-induced osteonecrosis of the jaw for improving the quality of diagnosis, treatment, and prevention of osteonecrosis of the jaw.

Thirty patients were examined, including 15 patients with drug-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ), 10 healthy individuals, and five patients with pyoinflammatory diseases of the maxillofacial region, aged 49 to 77. Every four weeks, the patients had been receiving 4 mg intravenous injections of bisphosphonates (the Zometa preparation (zoledronic acid)) for 1.5 – 3 years. The study was performed on a FACS Canto II flow cytometer manufactured by Becton Dickinson (BD), USA.

In the patients with ONJ, an imbalance of the NK cell subtypes was observed. As to the common NK cells, the level of sub-

types of cytolytic NK cells (CD3-CD16+(or high)56dim) was elevated, and the level of cytokine-producing cells (CD3-CD16-(or low) 56bright) was reduced, compared to the healthy individuals ( $p < 0.05$ ). In the patients with ONJ, after the surgical treatment, the relative and absolute levels of lymphocytes and the total level of NK cells (CD3-CD16+/56+) normalized on the seventh day. The level of NK cells subtypes did not change after the treatment.

This pathology is characterized by a low level of innate protection factors, as evidenced by the reduction of the total population of NK cells, and the imbalance of NK cells subtypes. The imbalance of NK cells (the natural killer cells) was an indicator of unfavorable prognosis for osteonecrosis treatment.

**Keywords:** drug-induced osteonecrosis of the jaw, bisphosphonates, innate immunity, subpopulation composition of lymphocytes, NK lymphocytes and their subtypes.

## РЕЗЮМЕ

### СОДЕРЖАНИЕ НК-КЛЕТОК И ИХ СУБТИПОВ ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ОСТЕОНЕКРОЗЕ ЧЕЛЮСТЕЙ

Иванюшко Т.П., Поляков К.А., Усатов Д.А., Петрук П.С.

*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Россия*

Целью исследования являлась оценка популяционного состава лимфоцитов и субпопуляционного состава НК-

клеток в периферической крови человека при медикаментозном остеонекрозе челюстей для улучшения качества

диагностики, лечения и профилактики. Клинический материал собран на базе клиники челюстно-лицевой хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет). Обследованы 30 пациентов, из них 15 пациентов с медикаментозным остеонекрозом челюстей (МОН), 10 здоровых лиц и 5 больных гнойно-воспалительными заболеваниями (ГВЗ) челюстно-лицевой области в возрасте от 49 до 77 лет. Ранее пациентам с МОН проведено лечение по поводу онкологического заболевания (рак предстательной железы, рак молочной железы), оперативное вмешательство и курсы химиотерапии в связи с наличием метастазов. Пациенты принимали бисфосфонаты - препарат Зомета (золедроновая кислота) в инъекциях в течение 1,5-3 лет, в дозе 4 мг внутривенно, в 4 недели 1 раз. Методом проточной лазерной цитометрии с использованием моноклональных антител с четырехцветной меткой проводили оценку популяционного состава лимфоцитов и субпопуляционного состава естественных клеток-киллеров (NK-клеток) в периферической крови человека. Исследование проведено на проточном цитофлуориметре FACSCanto II, (Becton Dickinson, USA). Обследование пациентов проводили до и после остеонекрэктомии с ушиванием раны.

Показатели общей популяции NK-клеток (CD3-CD16+/56+) у больных МОН отличались от таковых у здоровых лиц и больных ГВЗ. У больных МОН уровень популяции NK-клеток (CD3-CD16+/56+) был снижен по относительным показателям на 25% у 50% обследованных, а по абсолютным показателям на 45% у 75% обследованных в сравнении со здоровыми лицами ( $p < 0,05$ ). В отличие от них у больных ГВЗ уровень популяции NK-клеток (CD3-CD16+/56+) был повышен в 2 раза в сравнении с показателями у здоровых лиц и в 3 раза в сравнении с показателями у больных МОН ( $p < 0,05$ ). У больных МОН отмечался дисбаланс субтипов NK-клеток. Относительно общих NK-клеток уровень субтипов NK-клеток цитолитических (CD3-CD16+(or high) 56dim) был повышен, а цитокинпродуцирующих (CD3-CD16-(or low) 56bright) - снижен в сравнении со здоровыми лицами ( $p < 0,05$ ). Уровень субтипов NK-Т-клеток (CD3+CD16+/56+) с суперцитолитической активностью повышен у больных МОН в сравнении со здоровыми лицами, в среднем, в 3,5 раза ( $p < 0,05$ ). После проведенного хирургического лечения на 7 сутки у больных МОН нормализовались относительные и абсолютные показатели лимфоцитов и общих NK-клеток (CD3-CD16+/56+), а NK-Т - клеток (CD3+CD16+/56) резко понизились. Уровень Т-лимфоцитов (CD3+) в относительных показателях оставался по-прежнему низким. Уровень субтипов NK - клеток после лечения не изменился, уровень NK-клеток цитолитических (CD3-CD16+(or high) 56dim) оставался высоким, а цитокинпродуцирующих (CD3-CD16-(or low) 56bright) низким. Исследования показали, что механизмы врожденного иммунитета играют ключевую роль в патогенезе МОН. Данная патология характеризуется низким уровнем врожденных факторов защиты, о чем свидетельствует снижение общей популяции NK-клеток и дисбаланс их субтипов. Отмечается высокое содержание цитолитических NK-клеток и NK-Т-клеток и низкое NK-клеток цитокинпродуцирующих. Дисбаланс NK-клеток является показателем плохого прогноза течения остеонекроза. Хирургическое лечение (остеонекрэктомия) способствует эффективной санации и возможности замещения послеоперационного дефекта. Однако в периферической крови кардинальных изменений NK-лимфоцитов и их подтипов не происходит, что в отда-

ленный период может привести к рецидивам. Современный метод исследования содержания NK-лимфоцитов и их субтипов у пациентов с МОН может быть рекомендован для диагностики, прогноза осложнений, а также определения эффективности лечения.

რეზიუმე

NK-უჯრედების და მათი ქვეტიპების შემცველობების მდელიკამენტური ოსტეონეკროზის დროს

ტივანიუშკო, კპოლიაკოვი, დ.უსატოვი, პპეტრუკი

მოსკოვის ი. სეჩენოვის სახ. პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, რუსეთის ფედერაცია

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ლიმფოციტების პოპულაციური შემადგენლობის და NK (კილერი)-უჯრედების სუბპოპულაციური შემადგენლობის შეფასება პერიფერიულ სისხლში ყვების მდელიკამენტური ოსტეონეკროზის დროს დაავადების დიაგნოსტიკის, მკურნალობისა და პროფილაქტიკის გაუმჯობესებისათვის.

კლინიკური მასალა შეგროვილი იყო მოსკოვის ი. სეჩენოვის სახ. I სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ყბა-სახის ქირურგიის კლინიკის ბაზაზე.

გამოკვლეულია 49-77 წლის ასაკის 30 პაციენტი, მათგან 15 - ყვების მდელიკამენტური ოსტეონეკროზით, 10 ჯანმრთელი პირი და 5 პაციენტი ყბა-სახის მიდამოს ჩირქოვან-ანთებით დაავადებით. პაციენტებს ყვების მდელიკამენტური ოსტეონეკროზით ადრე ჩატარებული ჰქონდათ მკურნალობა ონკოლოგიური დაავადების (პროსტატის კიბო, სარძევე ჯირკვლის კიბო) გამო - ქირურგიული ჩარევა და ქიმიოთერაპიის კურსები მეტასტაზების არსებობის გამო. პაციენტები იღებდნენ ბისფოსფონატებს - პრეპარატ ზომეტას, ინიექციების სახით, 1,5-3 წლის განმავლობაში, დღით 4 მგ ინტრავენურად, 4 კვირაში ერთხელ. გამდინარე ლაზერული ციტომეტრიის მეთოდით მონოკლონური ანტისხეულების გამოყენებით ოთხჯერ ნიშნით ფასდებოდა ლიმფოციტების პოპულაციური და NK (კილერი)-უჯრედების სუბპოპულაციური შემადგენლობა პერიფერიულ სისხლში. კვლევა ტარდებოდა გამდინარე ციტოფლუორიმეტრზე FACSCanto II, (Becton Dickinson, USA). პაციენტების კვლევა ჩატარდა ოსტეონეკრექტომიამდე და შემდეგ, ჭრილობის გაკერვით.

NK-უჯრედების საერთო პოპულაციის მაჩვენებლები (CD3-CD16+/56+) პაციენტებში მდელიკამენტური ოსტეონეკროზით განსხვავდებოდა ჯანმრთელი პირებისა და ყბა-სახის მიდამოს ჩირქოვან-ანთებით დაავადების მქონე პირთა მონაცემებისაგან. ამ უკანასკნელთა NK-უჯრედების პოპულაციის (CD3-CD16+/56+) დონე შეთხვევათა 50%-ში შედარებით მაჩვენებლების მიხედვით 25%-ით დაქვეითებული იყო, ხოლო აბსოლუტური მაჩვენებლების მიხედვით - 45%-ით გამოკვლეულთა 75%-ში, ჯანმრთელ პირებთან შედარებით ( $p < 0,05$ ). მათგან განსხვავებით, ჩირქოვან-ანთებით დაავადების მქონე პაციენტებში NK-უჯრედების პოპულაციის (CD3-CD16+/56+) მაჩვენებლები მომატებული იყო 2-ჯერ ჯანმრთელ პირებთან შედარებით და 3-ჯერ მდელიკამენტური ოსტეონეკროზის მქონე პირებთან შედარებით ( $p < 0,05$ ). ამ უკანასკნელთა შორის აღინიშნა დისბალანსი NK-უჯრედების ქვეტიპებს

შორის. NK-უჯრედებთან შედარებით, NK-უჯრედების ციტოლიზური ქვეტიპის (CD3-CD16+(or high) 56dim) დონე მომატებული იყო, ხოლო ციტოკინმაპროდუცირებელისა (CD3-CD16-(or low) 56bright) - შემცირებული, ჯანმრთელ პირებთან შედარებით ( $p<0,05$ ). NK-უჯრედების სუპერციტოლიზური აქტივობის მქონე ქვეტიპის დონე პაციენტებში მედიკამენტური ოსტეონეკროზით მომატებული იყო, საშუალოდ, 3,5-ჯერ ჯანმრთელ პირებთან შედარებით ( $p<0,05$ ). ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ მე-7 დღეს პაციენტებში მედიკამენტური ოსტეონეკროზით ლიმფოციტების შედარებითი და აბსოლუტური მანუენებლები და NK-უჯრედების საერთო მანუენებლები (CD3-CD16+/56+) ნორმალისდა, ხოლო NK-T-უჯრედებისა – მკვეთრად შემცირდა. T-ლიმფოციტების (CD3+) დონე შედარებით მანუენებლებში კვლავაც რჩება დაბალი. NK-უჯრედების ქვეტიპების დონე მკურნალობის შემდეგ არ შეცვლილა: NK-უჯრედების ციტოლიზური ქვეტიპის (CD3-CD16+(or high) 56dim) დონე რჩება მაღალი, ხოლო ციტოკინმაპროდუცირებელისა (CD3-CD16-(or low) 56bright) - დაბალი.

კვლევის შედეგებით ირკვევა, რომ თანდაყოლილი იმუნიტეტის მექანიზმები საკვანძო როლს ასრუ-

ლებს მედიკამენტური ოსტეონეკროზის პათოგენეზში. აღნიშნული პათოლოგია ხასიათდება დაცვის თანდაყოლილი ფაქტორების დაბალი დონით, რაზეც მეტყველებს NK-უჯრედების საერთო პოპულაციის შემცირება, ასევე, NK-უჯრედების ქვეტიპების დისბალანსი. აღინიშნება ციტოლიზური NK-უჯრედების და NK-T-უჯრედების მაღალი შემცველობა და ციტოკინმაპროდუცირებელი NK-უჯრედების დაბალი შემცველობა. NK-უჯრედების დისბალანსი წარმოადგენს ოსტეონეკროზის მიმდინარეობის ცუდ პროგნოზულ ფაქტორს. ქირურგიული მკურნალობა (ოსტეონექტომია) ხელს უწყობს ეფექტურ სანაციას და ოპერაციის შემდგომი დევექტის შევსებას. თუმცა, NK-ლიმფოციტების და მათი ქვეტიპების კარდინალური ცვლილებები პერიფერიულ სისხლში არ ვითარდება, რამაც შესაძლოა რეციდივები გამოიწვიოს გრძელვადიან პერიოდში. მედიკამენტური ოსტეონეკროზის მქონე პაციენტებში NK-ლიმფოციტების და მათი ქვეტიპების შემცველობის კვლევის თანამედროვე მეთოდების გამოყენება შესაძლოა რეკომენდებულ იქნას დაავადების დიაგნოსტიკის და გართულებათა პროგნოზირების, ასევე, მკურნალობის ეფექტურობის განსაზღვრისათვის.

## DIVERSITY OF TREATMENT OF GENERALIZED PERIODONTAL DISEASES IN PATIENTS WITH ANOREXIA NERVOSA

Antonenko M., Reshetnyk L., Zelinskaya N., Stolyar V., Revych V.

*Bogomolets National Medical University, Institute of Postgraduate Education, Department of Dentistry, Kyiv, Ukraine*

Generalized parodontal diseases (GPD) consistently occupy one of the leading places in the structure of dental diseases. According to epidemiological researches, these diseases affect more than 95% of the world's population over 45 years, and among people aged 31-44 years, the prevalence of pathology is over 75%, which indicates not only high levels of morbidity, but also a significant reduction in the patients' age [4]. In the structure of parodontal diseases, 90% of it are inflammatory and dystrophic-inflammatory processes and the authors note a steady trend towards the predominance of dystrophic-inflammatory processes over inflammatory ones, which is a matter of serious concern [5].

Aesthetic dissatisfaction with the condition of the soft tissues of the parodontium and the inferiority of the dentition begins to dominate in the human mind, which impairs the quality of life, makes it impossible to adequately integrate into society. Early tooth loss significantly affects the adaptive mechanisms of the entire dental-maxillary system, which ensures the incongruence of all parts of the masticatory system [3]. The etiopathogenetic mechanisms of GPD development are not fully disclosed, which makes it difficult to take preventive measures, as well as to obtain sustainable treatment results.

In the literature, most scientists pay special attention to the pathogenesis of generalized parodontitis (GP) quantitative and qualitative composition of oral biofilm, the state of immunological reactivity, local immunity, biochemical changes, genetic characteristics and diseases of internal organs [1]. Thus, accord-

ing to many researches, one of the important roles in the development of GP is played by the level of immunological reactivity, which potentiate and cause imbalance, and this factor leads to premorbid conditions, and later becomes a trigger for disease development, predeterminating not only its occurrence, but also determining the clinical features of its manifestation [6].

Many scientists pay special attention to the state of local immunity, in particular SIgA (11SIgA), as one of the leading links in immunological reactivity, based on its opsonizing properties, the ability to disrupt the attachment of viruses and microorganisms, and the sufficiency to enzymatic processes [2]. Other scientists attribute the leading role of salivary lysozyme as a factor that potentiates the production of the secretory component, which is a natural antiseptic that regulates the blast transformation of lymphocytes, functional activity of phagocytic elements and causes lysis of not only microorganisms but also tumor cells [7].

Thus, some researchers suggest the affiliation of GP with rheumatoid arthritis, diabetes, diseases of the gastrointestinal tract, thyroid and parathyroid glands, diseases of puberty and menopause [9]. However, a serious disease such as anorexia nervosa (AN) has been ignored, the prevalence of which is, uncontrollably, increasing up to 3.6% of the total population, only a quarter of patients recover completely, 25% of patients remain chronic for life; for 7-20% of people obsession with diets and refusal to eat ends in death. Note, that no body system due to AN is free from the adverse effects of the disease,