

examination includes general-clinical, instrumental, laboratory methods and special examination methods. Selected examination methods were adequate for intended purposes and objectives. The level of anti-thyroglobulin autoantibodies (anti-TG antibodies) and anti-thyroid peroxidase antibodies (anti-TPO antibodies) was studied by the enzyme-linked immunosorbent method.

The results of the study and their discussion. In patients of the first subgroup with autoimmune thyroiditis taking COCs against the background of thyroxine use, after 12 months there was a significant decrease in blood TSH from 1.9 ± 0.1 mIU/L to 1.4 ± 0.2 mIU/L ($p < 0.05$). The change in TSH levels 12 months after taking COC among patients in subgroup II who were not prescribed thyroxine treatment was inaccurate. Patients with autoimmune thyroiditis of subgroup III receiving progestogen desogestrel with a dose of 50-75 mcg of thyroxine showed a significant decrease in TSH in blood levels after 12 months ($p < 0.05$). In fertile older women with autoimmune thyroiditis, 12-month use of micro- and low-dose combined oral contraceptives resulted in a significant decrease in plasma levels of anti-thyroid peroxidase and anti-thyroglobulin antibodies ($p < 0.05$). Hestagen desogestrel's use for 12 months resulted in a significant reduction in plasma-only antibodies to thyroid peroxidase.

Key words: autoimmune thyroiditis, infertility, hypothyroidism, treatment of infertility, treatment of hypothyroidism.

*Рецензент – проф. Бобирьова Л. Є.
Стаття надійшла 24.12.2020 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2021-2-160-85-88

UDC 612.014

Hasanova S. Yu.

RESEARCH OF THE POSSIBILITIES OF TREATING PANCREATITIS WITH THE INTRODUCTION OF STEM CELLS

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev (Baku, Azerbaijan)
s.v.zachepilo@gmail.com

The connection of the publication with planned research works. This work is a fragment of a doctoral dissertation: "The effect of cell therapy on the results of treatment of acute pancreatitis».

Introduction. When analyzing the possibilities of using stem cells in the treatment of pancreatitis, two main areas of research can be identified: deepening the understanding of the pathogenesis of the disease and studying the mechanisms of regeneration in various methods of therapy at the level of preclinical studies. At the same time, it was found that the causes of acute and chronic pancreatitis include lysis of pancreatic tissues due to premature activation of pro-enzymes in acinar cells and long-standing inflammation of the organ, leading to the development of fibrosis, which can affect entire regions of the gland. In pathology, the destruction of the secretory parenchyma is observed as a consequence of necrosis, apoptosis, inflammatory processes, and duct obstruction [1].

Some studies have found that autoimmune mechanisms are actively involved in the development of pancreatitis, in particular, there is an imbalance between pro – and anti-inflammatory cytokines [2].

The ability of the pancreas to self-regenerate is known, the presence of which is presumably achieved: through the presence of its own multipotent mesenchymal stem cells (MMSCs), but in fairly small quantities (1/5000 cells) [3], stem cells from the bone marrow [4] and/or the use of the bile tree as a reservoir of undifferentiated cells [5,6]. Various types of cells (associated with the ductal epithelium, mesenchymal-like, nestin-expressing, and pre-existing acinar cells) are considered as possible precursors of organ tissues [7]. However, the insufficiency of native components requires the intensification of repair by means of exogenous MMSC injections [8].

Stem cell therapy is considered as a promising therapy for autoimmune diseases, including pancreatitis [6].

In comparison with conservative therapy, the treatment of pathologies of internal organs by means of stem cells is insufficiently studied. [7]

Clinical studies of the use of MMSCs in cirrhosis of the liver have shown their effectiveness and safety [9, 10]. However, the number of patients was mostly small (up to 10). Clinical studies of the use of MMSCs for the treatment of pancreatitis are not yet available in the literature. The use of laparoscopy in the treatment of patients with acute pancreatitis has reduced the mortality rate after surgery to 13.4% [11].

The aim of this study is to study the possibilities of reducing the postoperative mortality rate in severe forms of acute pancreatitis using MMSCs.

Object and methods of the research. The research was carried out on the basis of materials from two clinics-the surgical clinic of the Institute of Advanced Training of Doctors named after A. Aliyev and the city Clinical Hospital № 3. Cord blood stem cells were obtained from the International Center for Stem Cell Cultivation "Biostem"-Donetsk, Ukraine, on the basis of a joint research project agreement. The selection of patients included informed consent, the age was 20-60 years, the diagnosis was a severe form of acute pancreatitis with normalization of the condition after symptomatic and supportive treatment, including antispasmodics, deactivators of pancreatic enzymes, correction of homeostasis by infusion of salt and protein solutions, detoxification therapy, antibiotics to prevent infectious complications. 20 people were selected. They were divided into two groups: a control group and a study group of 10 people each.

The studies did not involve patients younger than 20 and older than 60 years, with various oncological diseases, severe renal insufficiency (serum creatinine

Table 1 – Results of the analysis of biochemical parameters of pancreatitis for the control group

Indicators	Norm	Control group			
		Initial values	After debridement, h		
			5	7	12
Total protein, g/l	68-85	62.5±3.1	62.8±3.5	63.3±4.0	63.5±3.8
Total bilirubin, mmol/L	3.4-17.1	14.0±3.5	13.7±4.2	13.6±4.0	13.4±4.0
Glucose, mmol/l	3.3-5.9	9.5±2.5	9.1±2.6	8.5±2.2	7.9±1.8
Procalcitonin, ng / ml	0-0.064	0.510±0.081	0.321±0.080	0.122±0.071	0.082±0.033
Serum amylase, Units/l	15-130	598.1±73.2	521.0±63.1	473.7±66.4	398.5±53.6
ALT, ME/l	7-40	153.0±21.7	142.9±19.8	137.6±18.7	135.7±15.7
AST, ME/l	5-40	121.8±23.3	93.8±20.7	68.7±11.2	58.5±9.9
Phospholipase A2, ng/ml	2.0-7.9	2500.1±80.2	1100.1±77.2	865.1±71.2	543.1±60.3
C-reactive protein, mg/l	1.0-5.0	26.2±8.1	18.8±6.9	12.1±6.1	9.7±5.8

concentration of 1.5 mg/dl), in the presence of active infection, including HIV, in the case of pregnancy/lactation, with recurrent gastrointestinal bleeding, the development of spontaneous bacterial peritonitis or inability to give informed consent. Before starting treatment, the pancreas was analyzed by ultrasound and laparoscopy to detect pathological changes. Further, during the therapy, the examination was repeated.

In the second group, bone marrow aspiration was performed according to the standard procedure from the iliac crest, since its surface is located at a small distance under the skin. The patient was taken to the operating room and under general anesthesia. To puncture the crest of the ilium, the needle was pointed directly at its apex and the bone was pierced downward/slightly outward. Approximately 100 ml of bone marrow was aspirated into a sterile heparin-coated container. After collection, the stem cells were enriched in the samples using a standard procedure. The bone marrow was layered with an equal volume of Ficoll-Paque (1.077 g/ml), a recognized standard in laboratories around the world for the isolation of mononuclear cells (MNCs). The MNCs were extracted from the gradient interface, washed twice with saline solution (with 5% dextrose added) after centrifugation at 1200 rpm for 20 minutes, and suspended in 10 ml of saline solution.

All participants were injected subcutaneously for 5 days as a single daily dose (300 mcg/ml) of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF;), which protects cells from apoptosis. For the control group, laparoscopic sanitation of the abdominal cavity was performed under local anesthesia. For the patients of the study group, stem cells in the form of a suspension in saline solution were injected at a rate of 1 ml/min (10 ml in total).

Table 2 – Results of the analysis of biochemical parameters of pancreatitis for the control group

Indicators	Norm	Control group			
		Initial values	After debridement, h		
			5	7	12
Total protein, g/l	68-85	61.8±3.8	63.0±3.8	64.1±4.1	64.3±4.2
Total bilirubin, mmol/L	3.4-17.1	13.9±3.8	13.5±3.9	13.3±4.2	13.3±3.7
Glucose, mmol/l	3.3-5.9	9.6±2.4	8.7±1.7	8.0±1.5	7.1±1.6
Procalcitonin, ng/ml	0-0.064	0.482±0.081	0.211±0.091	0.092±0.055	0.075±0.029
Serum amylase, Units/l	15-130	596.1±71.7	514.0±60.0	403.7±52.4	268.5±43.6
ALT, ME/l	7-40	152.1±20.5	138.9±18.6	126.9±16.7	93.3±11.6
AST, ME/l	5-40	120.6±21.3	90.2±19.8	60.5±10.0	50.4±9.3
Phospholipase A2, ng/ml	2.0-7.9	2500.1±80.2	1100.1±77.2	865.1±71.2	543.1±60.3
C-reactive protein	1.0-5.0	26.0±7.0	16.2±6.5	10.1±5.6	6.7±5.0

Patients after infusion were checked for signs of fever, chills and angina pectoris.

After 5, 7, and 12 hours, general (GBT), including leukoformula, and biochemical blood tests (BBT) were performed for the presence of serum amylase, phospholipase, glucose, bilirubin, protein, transaminase (ALT, AST), procalcitonin, and C-reactive protein. The study of the state of the pancreas by ultrasound and laparoscopic observation was performed on the 3rd, 5th, 7th and 14th days after therapy. The results were also analyzed using the APACHE-II, Ranson's scale.

Statistical data processing was carried out by U-Mann-Whitney.

The results of the study and their discussion. Preliminary analysis by ultrasound and laparoscopic analysis of patients showed an increase in the size of the pancreas, which normally are: head 3-4.5 cm; body 2.5-3 cm; tail 3-4 cm. As a result of the study, the indicators were more than 5, 3 and 4 cm. The indistinctness of the contours, characteristic of pancreatitis, and the change in echogenicity were also found. Some patients were found to have omentobursitis, free fluid, and infiltrates in the abdominal cavity. Laparoscopic diagnostics showed the presence of abscesses and cysts, in some cases small necrotic zones. After the therapy, there was an improvement in the indicators of GBT and BBT, the positive dynamics was more pronounced in the group of patients after the introduction of MMSC (Table 1, 2).

The analysis of total bilirubin was normal, which indicated that the pancreatitis was not of biliary origin. The patients did not have a history of diabetes mellitus, but it is known that an increase in glucose in acute inflammation of the pancreas is a normal phenomenon. Further, during the recovery, the indicator normalizes. Due to the fact that the study did not involve patients with active infection, the level of procalcitonin was also normal or moderately elevated, i.e. no more than 2 ng/ml. Usually, elevated serum amylase levels in acute pancreatitis persist for 2-3 days after treatment. Before the start of therapy, the patients no longer had the values of the enzyme concentration exceeding the normal values by 6-10 times. However, the results were increased due to the continuation of the course of acute pancreatitis after symptomatic therapy.

Ultrasound analysis 12 hours after sanation or MMSC injection did not show a clear reduction in the size of the pancreas, but an improvement in the echogenicity and contours of the organ was revealed. Laparoscopic diagnosis revealed a clear reduction in abscesses and cysts in the second group compared to the control group.

The potential of MMSCs in chronic pancreatitis has been studied to a lesser extent than in acute pancreatitis. However, it was noted that the therapy can reduce fibrosis and damage of the parenchyma [11].

Conclusions. Thus, MMSCs can reduce the expression of various inflammatory factors, suppress autoimmune reactions, and promote the regeneration of various tissues/organs.

Prospects for further research. Further investigation of the etiology of the disease, the effect of stem cells at the preclinical and clinical levels, as well as improvements in minimally invasive methods of intervention, the selection of methods for the delivery of cell material and dosage for the treatment of pancreatitis is required.

References

1. Ahmed SM, Morsi M, Ghoneim NI, Abdel-Daim MM, El-Badri N. Mesenchymal stromal cell therapy for pancreatitis: a systematic review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018;3:1-14 DOI: 10.1155/2018/3250864.
2. Lazebnik LB, Trubicyna IE, Agafonov MA, Knjazev OV, Ljundup AV. Jeftektivnost' vvedenija mezenhimal'nyh stromal'nyh kletok pri ostrom i hronicheskom pankreatite u krysv. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2011;7:28-31. [in Russian].
3. Smukler SR, Arnfield ME, Razavi R, Bikopoulos G, Karpowicz Ph, Seaberg R, et al. The adult mouse and human pancreas contain rare multipotent stem cells that express insulin. *Cell Stem Cell*. 2011 Mar 4;8(3):281-93. DOI: 10.1016/j.stem.2011.01.015.
4. Gong J, Tian F, Ren J, Luo G. Experimental evidence supporting the lack of primary stem cells in adult pancreatic tissue. *Pancreatology*. 2010;10:620-630.
5. Wang U, Lanzoni G, Carpino G, Cai-Bin C, Dominguez-Bendala J, Wauthier E, et al. Biliary tree stem cells, precursors to pancreatic committed progenitors: evidence for possible life-long pancreatic organogenesis. *Stem Cells*. 2013 Sep;31(9):1966-79. DOI: 10.1002/stem.1460.
6. Nasr B, Frumento D, Fiorina P. Adipose stem cell therapy for chronic pancreatitis. *Mol Ther*. 2017;25(11):2490-2501.
7. Esrefoglu M. Acute and Chronic Pancreatitis. London: IntechOpen Limited; 2015. Chapter 8, Stem Cell Therapies on Pancreatitis; p. 154-170.
8. Yin G, Hu G, Wan R. Role of bone marrow mesenchymal stem cells in L-arg-induced acute pancreatitis: effects and possible mechanisms. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2015;8(5):4457-4468.
9. Volarevic V, Nurkovic J, Arsenijevic N, Stojkovic M. Concise review: therapeutic potential of mesenchymal stem cells for the treatment of acute liver failure and cirrhosis. *Stem Cells*. 2014;32:2818-2823.
10. Pérez-Merino EM, Usón-Casaús JM, Duque-Carrasco J, Zaragoza-Bayle C, Mariñas-Pardo L, Hermida-Prieto M, et al. Safety and efficacy of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for treatment of dogs with inflammatory bowel disease: endoscopic and histological outcomes. *Vet. J*. 2015;206:391-397.
11. Zajnutdinov AM, Malkov IS. Lechebno-dagnosticheskaja laparoskopija v lechenii bol'nyh ostrym destruktivnym pankreatitom. *Prakticheskaja Medicina*. 2016;5(97):77-80. [in Russian].

ДОСЛІДЖЕННЯ МОЖЛИВОСТЕЙ ЛІКУВАННЯ ПАНКРЕАТИТУ ПРИ ВВЕДЕННІ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН

Гасанова С. Ю.

Резюме. Дослідження проводили на матеріалах, отриманих на базі двох клінік. Стовбурові клітини кордової крові отримували з Міжнародного Центру Культивування стовбурових клітин «Біостем»-Донецьк, Україна. Вік пацієнтів становив 20-60 років, діагноз – тяжка форма гострого панкреатиту з нормалізацією стану після симптоматичного та підтримуючого лікування. Було відібрано 20 пацієнтів. Вони були поділені на дві групи: контрольна група та група дослідження по 10 пацієнтів в кожній.

У другій групі проводили аспірацію кісткового мозку за стандартною процедурою з гребеня клубової кістки, оскільки його поверхня знаходиться на малій відстані під шкірою. Усім учасникам дослідження вводили підшкірно протягом 5 днів у вигляді разової щоденної дози (300 мкг/мл) гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (G-CSF), що захищає клітини від апоптозу. У пацієнтів контрольної групи під місцевим знеболенням проводили лапароскопічну санацію черевної порожнини. Стовбурові клітини у вигляді суспензії у фізіологічному розчині вводили зі швидкістю 1мл/хв. (всього 10 мл). Попередній аналіз методами УЗД та лапароскопічного аналізу пацієнтів показав збільшення розмірів підшлункової залози, які в нормі складають: головка 3-4,5 см; тіло 2,5-3 см; хвіст 3-4 см. У результаті дослідження показники склали більше 5, 3 та 4 см. Виявлена також характерна для панкреатиту нечіткість контурів, зміна ехогенності. У окремих пацієнтів виявлено: оментобурсит, вільна рідина та інфільтрати в черевній порожнині. Лапароскопічна діагностика показала наявність абсцесів та кіст, в окремих випадках – великих ділянок некрозу. Після проведення терапії спостерігалося покращення показників ЗАК та БАК, позитивна динаміка була більш яскраво виражена у групі пацієнтів після введення ММСК.

УЗД аналіз через 12 годин після санації чи ін'єкції ММСК не виявив вираженого зменшення розмірів підшлункової залози, хоча виявлено покращення ехогенності та контурів органу. При лапароскопічній діагностиці виявлено видиме зменшення абсцесів та кіст у другій групі у порівнянні з контрольною.

Таким чином, ММСК можуть знижувати експресію різних запальних факторів, пригнічувати автоімунні реакції та сприяти регенерації різних тканин/органів.

Ключові слова: стовбурові клітини, панкреатит, лапароскопічне введення.

INVESTIGATION OF THE POSSIBILITIES OF TREATING PANCREATITIS WITH THE INTRODUCTION OF STEM CELLS

Hasanova S. Yu.

Abstract. The research was carried out on the basis of materials from two clinics. Cord blood stem cells were obtained from the International Stem Cell Culture Center "Biostem" – Donetsk, Ukraine. The age of the patients was 20-60 years, the diagnosis was a severe form of acute pancreatitis with normalization of the condition after symptomatic and supportive treatment. 20 people were selected. They were divided into two groups: a control group and a study group of 10 people each.

In the second group, bone marrow aspiration was performed according to the standard procedure from the iliac crest, since its surface is located at a small distance under the skin. All participants were injected subcutaneously for 5 days as a single daily dose (300 mcg/ml) of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF;), which protects cells

from apoptosis. For the control group, laparoscopic sanitation of the abdominal cavity was performed under local anesthesia. Stem cells in the form of a suspension in saline solution were injected at a rate of 1 ml / min (10 ml total). Preliminary analysis by ultrasound and laparoscopic analysis of patients showed an increase in the size of the pancreas, which normally are: head 3-4. 5 cm; body 2.5-3 cm; tail 3-4 cm. As a result of the study, the indicators were more than 5, 3 and 4 cm. The blurring of the contours and the change in echogenicity characteristic of pancreatitis were also found. In some patients, omentobursitis, free fluid and infiltrates in the abdominal cavity were found. Laparoscopic diagnostics showed the presence of abscesses and cysts, in some cases small necrotic zones. After the therapy, there was an improvement in the indicators of UAC and BAC, the positive dynamics was more pronounced in the group of patients after the introduction of MMSC.

Ultrasound analysis 12 hours after sanitation or MMSC injection did not show a clear reduction in the size of the pancreas, but an improvement in the echogenicity and contours of the organ was revealed. Laparoscopic diagnosis revealed a clear reduction in abscesses and cysts in the second group compared to the control group.

Thus, MMSCs can reduce the expression of various inflammatory factors, suppress autoimmune reactions, and promote the regeneration of various tissues/organs.

Key words: stem cells, pancreatitis, laparoscopic administration.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.

Стаття надійшла 24.12.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2021-2-160-88-91

УДК 616.895.4+616.891+616.892:616.89-02-058

Герасименко Л. О., Ісаков Р. І., Фисун Ю. О.

ПСИХОСОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ АДАПТАЦІЇ ІНОЗЕМНИХ СТУДЕНТІВ МЕДИЧНИХ ЗАКЛАДІВ УКРАЇНИ

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава)

larysaherasymenko@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом НДР «Психосоціальна дезадаптація в осіб із психічними несприятливими розладами (предиктори формування, клініка, діагностика, реабілітація)», державний реєстраційний номер 0119U102861.

Вступ. Феномен адаптації є одним з найбільш значущих і характерних явищ суспільного життя XXI століття. Адаптація – це закономірне явище, елемент світових процесів, пов'язаних з міжнародною мобільністю студентів різних країн і регіонів сучасного світу. Усвідомлення негативних соціальних процесів не може не відобразитись на якості індивідуальної психосоціальної адаптації у всіх її проявах [1]. В результаті, ми спостерігаємо чітку тенденцію до зростання поширеності станів, які визначаються як психосоціальна дезадаптація. Психосоціальна адаптація – це інтегрованість до системи соціальних, інформаційних, соціально-психологічних та професійних зв'язків і відносин, а також пов'язаних із ними рольових функцій [2]. Основними причинами розвитку психосоціальної дезадаптації є негативний вплив різноманітних психологічних і соціальних чинників в короткому часовому інтервалі, та відсутність напрацьованих механізмів адаптації особистості до їх дії [3, 4]. Дослідження феномену психосоціальної адаптації іноземних студентів медичних закладах вищої освіти виникла не тільки в історичному, політичному, освітньому, але і психологічному аспектах, з точки зору медичної, загальної та соціальної психології [5, 6]. Успішність навчання в Україні багато в чому визначається соціально культурною адаптацією іноземного студента, яка має на увазі пристосування іноземного студента до умов нових ціннісних орієнтирів, норм поведінки, традицій [7]. Іноземні студенти, будучи представниками різних культур, в психологічному плані можуть сильно відрізнятись від співвітчизників, що необхідно враховувати під час навчання [8].

Мета дослідження – діагностика ознак психосоціальної дезадаптації у студентів-іноземців, які проходять навчання у медичних закладах вищої освіти України.

Об'єкт і методи дослідження. В дослідженні взяли участь 124 іноземні студенти (громадяни країн Білорусії, Ірану, Туркменістану, Тунісу, Узбекистану, Таджикистану, Марокко та Китаю). Всі іноземні студенти надали згоду для участі в даному дослідженні. Вік студентів складав від 18 до 25 років. Всі студенти – іноземці перебували на території України не більше одного року, переважно були студентами першого курсу медичних закладів. Отримані дані опрацьовано і систематизовано, що дозволило діагностувати наявність психосоціальної дезадаптації, її структуру і тяжкість, визначити провідні форми.

Таким чином, для вирішення поставленої мети сформована матриця вихідних даних про студентів та обрані вирішальні правила для формування класифікації на основі зіставлення особистих даних абітурієнта з набором психологічних якостей, необхідних для оцінки психосоціальної дезадаптації іноземних студентів. При виборі методу дослідження для оцінки досліджуваних якостей враховувалося те, що, з одного боку, набір тестів повинен бути досить повним, що дозволяє оцінити індивідуальний стиль діяльності в цілому, а з іншого боку, вибрані методики повинні представляти собою експрес-методи психодіагностики. Для оцінки психосоціальної дезадаптації іноземних студентів використовували «Шкалу психосоціальної дезадаптації» [9], яка містить шість основних блоків, які відповідають основним напрямкам порушеного психосоціального функціонування: сімейний, сексуальний, виробничий (службовий), економічно-майновий, комунікативний, інформаційний. У більшості випадків спостерігається поєднане ураження декількох із перерахованих компонентів адаптації, іноді спостерігається ситуація, коли ура-