

**AR RAMED TEHNOĻĪJU REĢISTRĒTO AUDU ENERĢĒTISKO RĀDĪTĀJU
IZMAIŅAS MILITĀRPERSONĀM LIELAS FIZISKAS UN PSIHO-EMOCIONĀLAS
SLODZES IETEKMĒ**

Liāna Pļaviņa¹, Vitolds Mackevičs¹, Dzīntra Vāvere^{2,1}

Rīgas Stradiņa universitāte², Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīca (Latvija)

Epizodiski lielas specifiskas fiziskas un arī psiholoģiskas slodzes sekas bieži izpaužas ar psihosomatisku patoloģiju, kas ietekmē gan fiziskās, gan intelektuālās darba spējas.

Militārpersonām darbspējīgā vecumā, pildot savus darba pienākumus, nākas izjust šo riska faktoru ietekmi un sekas, kas izpaužas ar muskuļu un skeleta sistēmas (MSS) disfunkciju un ierosinātu patoloģisko procesu norisi. Stresa radīto seku riska un veselības bojājumu cēloņsakarības noteikšana ir nozīmīga medicīniskās pārbaudes sastāvdaļa darbiniekam, novērtējot psiholoģisko faktoru ietekmi un plānojot noslodzi, atveseļošanās un profilakses pasākumus.

Pētījuma mērķis ir novērtēt RAMED iekārtas rādītājus, kas norāda uz muskuļaudu bojājumu, izmaiņām lielas fiziskas un psiho-emocionālas slodzes ietekmē.

Materiāls u metodes.

RAMED izmeklējumi tika veikti kaujas izturības kursa dalībniekiem – 59 kadeti, 12 sievietēm un 47 vīriešiem vecumā no 23 līdz 30 gadiem. Pirms Kaujas izturības kursa visiem dalībniekiem tika veiktas veselības pārbaudes. RAMED izmeklējumi tika veikti pirms Kaujas izturības kursa un pirmajā dienā pēc Kaujas izturības kursa.

Rezultāti Bioloģiski aktīvos punktos tika veikti mērījumi ar RAMED iekārtu izmantojot augstfrekvences zemas intensitātes elektromagnētisko viļņu diapazonu reģistrējot aktīvo (starpšūnu telpas) un pasīvo (šūnu) komponentes, kas raksturo homeostāzes novirzes bioloģiski aktīvos punktos. Ar RAMED tehnoloģiju reģistrētie parametri Kaujas izturības kursa dalībniekiem pēc Kaujas izturības kursa norāda uz izteiktu muskuļu sistēmas pārslodzi un nogurumu. Bioloģiski aktīvos punktos tika reģistrēts enerģētiskā izsīkuma process audos un orgānos. Militārais personāls iekļauts augsta riska grupā attiecībā uz muskuļu un skeleta sistēmas patoloģiju attīstību.

Secinājumi Liela fiziska slodze izraisa audu enerģētisko rādītāju svārstības, kas tiek vērtētas kā funkcionālas, atgriezeniskas. Izmantojot RAMED tehnoloģiju var atklāt personas ar izteiktām enerģētiskā audu līmeņa novirzēm un nepieciešamības gadījumā atkārtoti veikt kontroles izmeklējumus.

**KOLISTĪNA MINIMĀLĀ INHIBĒJOŠĀ KONCENTRĀCIJA
KARBAPENĒMU-RESISTENTU ACINETOBACTER BAUMANII
INFEKCIJU GADĪJUMĀ INTENSĪVAS TERAPIJAS VIENĪBĀS**

Aleksandra Aitullina, Santa Purviņa, Dmitrijs Kustovs, Angelika Krūmiņa
Rīgas Stradiņa universitāte (Latvija)

**MINIMAL INHIBITORY CONCENTRATION OF COLISTIN
FOR TREATMENT OF CARBAPENEM-RESISTANT ACINETOBACTER
BAUMANII INFECTION IN INTENSIVE CARE UNITS**

Aleksandra Aitullina, Santa Purviņa, Dmitrijs Kustovs, Angelika Krūmiņa
Riga Stradins university (Latvia)

Colistin is a potentially nephrotoxic antibiotic used for treatment of severe systemic infections caused by multi-drug resistant Gram-negative bacteria, e.g. *Acinetobacter baumannii*. Nevertheless colistin intravenously is used for many years still optimal strategy for dosing, especially in patients with renal impairment, is unclear and varies among different clinical settings. Therapeutic drug monitoring (TDM) is not routinely done as well target colistin concentration that could be effective and safe simultaneously has not been really defined yet. The therapeutic range for colistin could be 1-5 mg/L. However target concentrations should be analyzed in context with breakpoint minimal inhibitory concentration (MIC). Colistin MIC breakpoint for *A. baumannii* is quite high - 2 mg/L according to new EUCAST data (v. 8.0; 01.01.2018), so concentration of 2.5 mg/L is considered to be a possible target in many clinical studies about colistin TDM.

The aim of this study is to detect the most common MIC for colistin in local setting prior starting colistin TDM.

Materials and methods: Adult patients with diagnoses of carbapenem-resistant *A. baumannii* infection during hospitalisation in intensive care units (ICU) of Paul Stradiņš clinical university hospital (PSCUH) in 2017 were included in this study. Data about MIC and *A. baumannii* sensitivity to different agents were collected from PSCUH laboratory register. Approval of Ethical Committee of Riga Stradiņš University have been received prior the study.

Results: Information about 174 cases was collected. MDR *A. baumannii* was usually isolated from trachea aspirate (67 cases or 39%) or bronchial washing (56 cases or 32%). In all cases *A. baumannii* was resistant to imipenem. Also in majority of cases this bacteria was also resistant to amikacin, gentamycin, sulfamethaxazol/trimethoprim, piperacillin/tazobactam, ampicillin/sulbactam and ceftazidime. In few cases isolated *A. baumannii* was sensitive to amikacin and gentamycin (15 cases) from which in 11 cases it was sensitive also to sulfamethaxazole/trimethoprim. In 78 cases (45 %) sensitivity test for colistin was not performed. In other cases the MIC for colistin were 1 mg/L (36 cases), 0.5 mg/L (29 cases), 0.75 mg/L (21 cases), 1.5 mg/L (5 cases) and 2 mg/L (5 cases).

Conclusion: MIC for colistin in PSCUH ICUs rarely exceeded 1 mg/L in 2017. However for many cases colistin MIC was unknown as it was not measured. This data should be taken into account analysing colistin dosing strategies in local setting as well for interpretation of colistin concentration in blood in case of TDM performing.

**SMADZEŅU ANEIRISMU PLĪŠANAS RISKĀ NOVĒRTĒŠANA AR
ULTRASONOGRĀFIJAS PALĪDZĪBU**

Liene Pūķe, Prof.Fabienne Perren, Charlie Demene

Ženēvas Universitātes slimnīca, neirozinātņu katedra, neiroloģijas, neirovaskulārā un
neirosonoloģijas nodaļa (Šveice)

**RISK ASSESSMENT OF RUPTURE OF INTRACRANIAL ANEURYSM
BY ULTRASOUND**

Liene Pūķe, Prof.Fabienne Perren, Charlie Demene

HUG, University Hospital and Medical Faculty of Geneva, Dept. of Clinical Neurosciences,
Neurology, Neurovascular and Neurosonology Unit (Switzerland)

A cerebral aneurysm is an abnormal focal dilatation of the vessel wall of an artery in the brain that results from a weakening of the inner muscular layer (tunica intima). Over 85 % of brain aneurysms can be found in the anterior part of the Circle of Willis, which is supplied by the carotid arteries 3. The rupture of aneurysms occurs in 10/100'000 per year and the estimated prevalence is 2000-4000/100'000. Most of the cerebral aneurysms remain unnoticed until their rupture provoking death or permanent neurological damage 3. Over the last two decades, a significant increase in use of brain imaging (CTA, MRA, DSA) has led to a higher detection of unruptured aneurysms.

However, it is still impossible to perform in vivo imaging of the aneurysmal wall or to analyze the stress field within it. Therefore, assessment of the risk of rupture is subjective and based on the location, shape and size of the aneurysm and patient's age, health and medical history.

Introduction:

As an underlying arteriopathy might contribute to the development and the rupture of intracranial aneurysms 1, 2, a rapid non-invasive low-cost tool for the assessment - in vivo - of the bio-mechanical properties of the arterial wall is needed. Based on the literature 2, we hypothesized, that arterial stiffness of the common carotid artery might become a marker for the risk of development and rupture of cerebral aneurysms. We proposed to measure this arterial stiffness using non-invasive local pulse wave speed assessment via a new ultrasonic method called Ultrafast Ultrasound Imaging. There are two pulse wave speeds: at early systole (PWV1) and at the end-systole (PWV2), they propagate at different velocities PWV at early systole is slower than at the end-systole.

Materials & Methods:

Three groups were compared; 30 patients diagnosed (CT, MRA, DSA) with ruptured intracranial aneurysms, 30 patients with unruptured intracranial aneurysms and 30 matched (age, gender) healthy (MRI/MRA, clinical data) controls. The elastic properties of the common carotid arteries on both sides were assessed by measuring the Pulse Wave velocity (PWV) by Ultrafast imaging.³ Patients were examined under basal conditions in a supine position by two experienced sonographers.

Results:

Pulse wave velocity at early systole (PWV1) and at the end systole (PWV2) were reproducibly measured.

There was no statistically significant difference in the groups in terms of PWV ($p>0.2$).

The average intima media thickness in the unruptured group was 0.57 ± 0.11 mm, in the ruptured group 0.55 ± 0.08 mm and in the control group 0.60 ± 0.14 mm ($p<0.001$).

There was an increase of PWV1 and PWV2 along with IMT thickening in not ruptured and control group, but inverse relation in the ruptured group.

Discussion:

Arterial stiffness of the common carotid as measured by local pulse wave velocity via new ultrasound technology did not significantly differentiate a small sample of controls from patients with ruptured or non-ruptured aneurysms. However, elastic properties of the vessel wall in the ruptured group differ from the two other groups.

The common carotid artery pulse wave velocity measurement giving the arterial stiffness together with the intima media thickness may provide us with more information about the potential risk of aneurysmal rupture.

11:00-11:30, NR. 4

**PAAUGSTINĀTA CD9A EKSPRESIJA PROSTATAS KARCINOMAS
PACIENTIEM, SALĪDZINĀJUMĀ AR LABDABĪGAS PROSTATAS
HIPERPLĀZIJAS PACIENTIEM**

Kristofs Folkmanis, Jānis Eglītis, Sergejs Isajevs, Valdis Folkmanis
Latvijas Universitāte, Rīgas Austrumu Universitātes slimnīca (Latvija)

**INCREASED CD9A EXPRESSION IN PROSTATE CANCER COMPARED TO
BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA**

Kristofs Folkmanis, Jānis Eglītis, Sergejs Isajevs, Valdis Folkmanis
Latvian University, Riga East University hospital (Latvia)

Prostate cancer is a common solid malignancy and has high mortality. The tumorigenesis, metastasis and drug resistance of prostate cancer are associated with the cargos of exosomes such as miRNAs, lncRNAs and proteins. In addition, prostate cancer cells modulate surrounding stromal cells via the exosomes. However, the spatial distribution and expression of exosomes biomarkers in the tissue in benign and malignant lesions is still of interest.

Purpose.

The objective of the current study was to compare the expression of exosomal biomarker CD9a in the tissue of patients with prostate cancer and benign hyperplasia.

Material and Methods. The study was retrospective. Altogether, 30 patients were enrolled in the study. The patients underwent surgical treatment at Riga East University hospital at 2014. The CD9a expression was analysed by immunohistochemistry. The Mann-Whitney U test was used to assess the differences between the groups. The p value <0,05 was considered as statistically significant.

Results.

20 patients with prostate acinar adenocarcinoma and 10 patients with prostate benign hyperplasia were enrolled in the study. CD9a staining was cytoplasmic, vesicular, predominantly focal, mainly located apically. In benign hyperplasia no or mild staining was observed, whereas the expression of CD9a in cancer tissue was almost mild to intense. Obtained results showed that CD9 expression was significantly increased in prostate acinar adenocarcinoma compared to control group (2.8 ± 0.42 vs 0.60 ± 0.51 , score, $p < 0.0001$).

Conclusions.

CD9a expression was significantly increased in prostate acinar adenocarcinoma. CD9a could be the potential beneficial biomarker for prostate cancer early diagnosis and screening.

MUSKULOSKELETĀLĀS PĀRSLODZES TRAUMU PREVALENCĒ UN MILITĀRO ZĀBAKU VALKĀŠANAS KOMFORTS

Darja Nesteroviča

Rīgas Stradiņa universitāte, Militārās medicīnas pētījumu un studiju centrs (Latvija)

Ievads: Smagumu nešana, fiziskās sagatavotības treniņi un ar sportu saistītās aktivitātes ir saistītas ar augstu muskuloskeletālo traumu prevalenci karavīru populācijā. Ap 80% no visām muskuloskeletālām traumām karavīru vidū ir apakšējo ekstremitāšu biomehāniskās pārslodzes rakstura traumas. Biomehāniskās pārslodzes traumas (PT) ir kumulatīvās mikrotraumas nepareizas slodzes sadalījuma dēļ. Pēda ir svarīga muskuloskeletālās sistēmas kustību komponente. Pēdu kustības un slodzes sadalījums marša vai skriešanas laikā ir saistītas ar izmantotajiem apaviem. Apavi izmaina gaitas biomehāniku: apakšējo ekstremitāšu kustību apjomu, atbalsta reakcijas spēku. Pētījuma mērķis - noskaidrot muskuloskeletālo pārslodzes traumu prevalenci un rast sakarības ar militāro zābaku izmantošanas komfortu Sauszemes spēku karavīriem.

Materiāli un metodes: Šķērsriezuma pētījums, aptaujājot aktīvā dienesta Sauszemes spēku karavīrus ikgadējās veselības pārbaudes laikā. Traumas tika klasificētas pēc Barella traumu matricēs. Respondenti 10-balļu Likerta skalā novērtēja izdotos militāros zābakus pēc 6 kritērijiem: kopējā apava ērtība, pēdas priekšējās daļas jeb purngala amortizācija, pēdas velves amortizācija, papēžu amortizācija, pēdas velves atbalsts un papēža stabilitāte. Pētījuma veikšanai tika iegūta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja (Nr.40/26.10.2017).

Rezultāti: N=160 Sauszemes spēku karavīri vidējā vecumā 30,4±7,3 gadi piedalījās pētījumā, vidējā dienēšanas stāža 7,8±4,1 gadi. 95% no visiem pētījuma dalībniekiem ir vīrieši (N=152), 5% sievietes (N=8). Vidējais karavīru vecums: vīriešiem - 30,1±7,3 gadi, 95% CI [29,0; 31,2]; sievietēm - 35,9±7,4 95% CI [28,0; 43,8]. Kopējā apakšējo ekstremitāšu traumu prevalence ir 53,8% (N=86), 51,3% (N=82) vīriešiem un 2,5% sievietēm (N=4). Apakšējo ekstremitāšu PT bija sastopamas vīriešu vidū (N=23) 14,4% gadījumos. Biežākās pārslodzes traumu lokalizācijas ir apakšstilbs un potīte (39%), ceļa loc. (23%) un pēda (13%). Akūtās traumas, tādas, kā lūzumi un mežģījumi biežāk bija sastopamas apakšstilbā un potītē (33%) un pēda/pirkstos (13%). Vīriešiem statistiski ticami biežāk, nekā sievietēm rodas PT apakšējās ekstremitātēs, $\chi^2(1) = 81,2$, $p < 0,001$. Tika novērota augsta pēdas priekšējās daļas tūlznū prevalence – 39% (kopā N=62, N=58 vīrieši, N=4 sievietes). Militāro apavu novērtējums pēdas priekšējās daļas, papēža amortizācijai un pēdas velves atbalsta kategorijās bija 6,1 (SD=2,0), pēdas velves amortizācija - 6,0 (SD=2,0), papēža stabilitātes novērtējums 6,3 (SD=2,0) and kopējā zābaku ērtība 6,4 (SD=1,9). Kopējā dienesta zābaku ērtība cieši korelē ar citiem apavu dimensiju novērtējumiem, Pīrsona korelācijas koeficients 0,8 ($p < 0,001$). Apakšējo ekstremitāšu PT ir asociētas ar vispārējo militāro zābaku komfortu [$\chi^2(9) = 120,3$; $p < 0,001$]. Secinājums: Apakšējo ekstremitāšu pārslodzes traumas ir bieži sastopamas militārā populācijā un var tikt asociētas ar militāro zābaku komfortu. Neērtu militāro zābaku izmantošana var provocēt pēdu tūlznū veidošanos. Ir ieteicams modificēt militāros zābakus atbilstoši individuālai pēdu morfoloģijai, ar mērķi samazināt pārslodzes traumatismu.

MUSCULOSKELETAL OVERUSE INJURY PREVALENCĒ AND COMFORT PERCEPTION OF MILITARY BOOTS

Darja Nesteroviča

Riga Stradiņš university, Military medicine research and study center (Latvia)

Introduction: Load carriage, physical training and sports activities causes 90% of musculoskeletal injuries among soldiers, 80% of these injuries are lower leg biomechanical overuse musculoskeletal injuries (MSKI). Biomechanical overuse MSKI are defined as cumulative microtrauma caused by altered load distribution. Foot is very important for

musculoskeletal system functioning during motion. Feet motion and load distribution can be altered with shoes during running and marching. The purpose of this study - assess the overuse MSKI prevalence and comfort perception of military boots in Latvian infantry soldiers. Materials and methods: Self-reported data from active duty infantry soldiers of Latvian Land Forces was collected using survey during annual medical check-up. Injuries were classified according to Barrel injury matrix body regions. Subjects rated military boots for 6 dimensions: overall comfort, forefoot cushioning, arch cushioning, heel cushioning, arch support and heel support using 10-point Likert scale. Riga Stradiņš university Ethics committee approval (Nr.40/26.10.2017) was admitted.

Results: N=160 infantry soldiers at average age $30,4 \pm 7,3$ years participated in this research, with mean service time $7,8 \pm 4,1$ years. 95% of all participants were males (N=152), 5% females (N=8). Average soldier age for males $30,1 \pm 7,3$ years, 95% CI [29,0; 31,2]; for females $35,9 \pm 7,4$ 95% CI [28,0; 43,8]. Totally, prevalence of MSKI in all body regions was 53,8% (N=86) with 51,3% of males (N=82) and 2,5% for females (N=4). Prevalence of lower extremity overuse MSKI was 14,4%, only males injured (N=23). Most common sites for acute MSKI (fractures and dislocations, etc.) are lower leg and ankle (33%) and foot (13%). Most common sites for overuse MSKI are lower leg and ankle (39%), knee (23%) and foot and toes (13%). Males are more likely to get lower leg OMSKI than females, $\chi^2(1) = 81,2$, $p < 0,001$. Also high forefoot blisters prevalence was observed, which is 39% (total N=62, N=58 males, and N=4 females). Military boots rate for forefoot cushioning, heel cushioning and for arch support was 6,1 (SD=2,0), arch cushioning rate 6,0 (SD=2,0), heel support rate 6,3 (SD=2,0) and overall comfort rate was 6,4 (SD=1,9). Overall military boot comfort strongly correlated with other boot comfort dimensions: Pearson's correlation coefficient 0,8 and $p < 0,001$. Lower leg overuse injuries are associated with overall military boots comfort [$\chi^2(9) = 120,3$; $p < 0,001$].

Conclusions: Lower leg overuse injuries are common for infantry soldiers and can be associated with perceived military boot comfort. Uncomfortable military boots usage may lead to foot blisters. It is suggested to modify military boots according to foot types and lower leg alignments to prevent overuse injuries.

**LATVIJĀ SASTOPAMO RETO SLIMĪBU UN TO ĀRSTĒŠANAI
IZMANTOJAMO ORFĀNMEDIKAMENTU
FARMAKOEPIDEMIOLOĢISKI-EKONOMISKS PĒTĪJUMS**

Konstantīns Logviss, Dainis Krieviņš, Santa Purviņa
Rīgas Stradiņa universitāte (Latvija)

Ievads. Reto slimību (RS) pacientiem pieejamie veselības aprūpes pakalpojumi ievērojami atšķiras starp dažādām ES dalībvalstīm. Tirgū pieejamo orfānzāļu (OZ) skaits, kā arī RS pacientu skaits, kas lieto šos – parasti dārgos – produktus, pieaug. Rezultātā pieaug arī OZ ietekme uz budžetu. Turklāt klīnisko pētījumu (KP) veikšana mazās populācijās var būt ļoti liels izaicinājums, tāpēc klīnisko pierādījumu kvalitāte var atšķirties starp RS un biežāk sastopamo slimību terapijām.

Darba mērķis. Noskaidrot situāciju RS un OZ jomā Latvijā, izvērtēt OZ ietekmi uz valsts budžetu un salīdzināt iegūtos rezultātus ar datiem no citām Eiropas valstīm, kā arī izvērtēt Latvijā veiktos KP RS jomā un salīdzināt tos ar KP biežāk sastopamām slimībām.

Materiāls un metodes. Tika izmantoti šādi informācijas avoti: Nacionālie plāni RS jomā, EUCERD ziņojumi, Orphanet dati, Latvijas un ES normatīvie akti, publiski pieejamie dati no valsts un ES iestādēm un reģistriem, kā arī tiešā komunikācija ar zāļu ražotājiem un vairumtirgotājiem. OZ ietekme uz valsts budžetu tika analizēta no NVD pozīcijas un tika aprēķināta 5 gadu periodam – no 2010. gada sākuma līdz 2014. gada beigām. Rezultātu salīdzināšanai ar citām Eiropas valstīm tika veikts literatūras pārskats. ES KP reģistrs (clinicaltrialsregister.eu) tika izmantots, lai identificētu Latvijā veiktus intervencionālus KP RS jomā (n=51), kā arī lai izveidotu biežāk sastopamu slimību KP kontroles grupu (n=102) turpmākai pētījumu salīdzināšanai.

Rezultāti. 2013. gadā Latvijā tika apstiprināts pirmais Nacionālais plāns RS jomā (2013.-2015. gadam), kam sekoja otrais plāns (2017.-2020. gadam), kuru apstiprināja 2017. gadā. Tomēr valstī vēl nav oficiāli atzītu RS ekspertīzes centru, kā arī nav vienota RS pacientu reģistra.

2014. gada aprīlī Latvijas tirgū bija pieejamas 28 OZ. No 2010. gada sākuma līdz 2014. gada beigām OZ izmaksas bija robežās no EUR 2,065 līdz 3,065 miljoniem gadā, vidēji veidojot attiecīgi 0,84% no kopējā farmaceitiskā tirgus un 2,14% no kopējā zāļu kompensācijas budžeta. Tikmēr kopējās izmaksas piecu gadu laikā bija EUR 12,467 miljoni. Gandrīz 90% no kopējām OZ izmaksām bija saistītas ar trim indikācijām: Ph+ CML, MPS II un PAH.

RS KP būtiski atšķiras no KP biežāk sastopamām slimībām. RS KP piedalās mazāk pacientu, kā arī tajos retāk tiek izmantota randomizācija, maskēšana un aktīvā kontrole. Tomēr pētījumu ilgumā un kopējās dzīvildzes, kā primārā mērķparametra, izmantošanā ievērojamas atšķirības netika konstatētas.

Secinājumi. Lielākā daļa no ES apstiprinātajām OZ nav pieejamas Latvijā. Turklāt pacientiem bieži vien nav piekļuves iespējas valstī pieejamajām OZ sakarā ar to, ka šo zāļu kompensācijas apjoms nav pietiekams. Piecu gadu laikā OZ ietekme uz Latvijas budžetu nedaudz palielinājusies, taču, salīdzinot ar citām Eiropas valstīm, tā joprojām ir ļoti maza. Turklāt Nacionālo plānu izstrāde un apstiprināšana ir nozīmīgs solis situācijas uzlabošanai RS un OZ jomā Latvijā.

**PHARMACOEPIDEMIOLOGIC AND PHARMACOECONOMIC
LATVIAN STUDY OF RARE DISEASES AND ORPHAN DRUGS**

Konstantīns Logviss, Dainis Krieviņš, Santa Purviņa
Riga Stradinš university (Latvia)

There are significant differences in the national healthcare services for rare disease (RD) patients among the EU States. Number of orphan drugs (OD) on the market and number of RD patients taking these, usually expensive, products are increasing. As a result, budget

impact of OD is growing. In addition, conducting clinical trials (CT) in small populations may be very challenging; therefore quality of clinical evidence may differ between RD and non-RD therapies.

Aim. To determine situation in the field of RD and OD in Latvia, assess the impact of OD on Latvian budget and compare the obtained results with data from other European countries, as well as evaluate the characteristics of CT in RD conducted in Latvia and compare them with CT in more common conditions.

Methods. We used the National plans for RD, EUCERD reports, Orphanet data, Latvian and European regulations, publicly available data from the State and EU institutions and registers, and directly contacted drug manufacturers and wholesalers. OD budget impact analysis covered a 5-year period, from 2010 to 2014, and it was estimated from Latvian NHS perspective. A literature review was performed for the result comparison with other European countries. The EU CT Register (clinicaltrialsregister.eu) was used to identify interventional CT related to RD (n = 51) and to compose a control group of CT in non-RD conducted in Latvia (n = 102) for further comparison of the trial characteristics.

Results. First Latvian National Plan for RD (2013-2015) was approved in 2013, followed by the second one (2017-2020) approved in 2017. Although, there are no official designated centers of expertise as well as no specific register for RD in place.

As of April 2014, 28 OD were available on Latvian market. From the beginning of 2010 to the end of 2014, OD annual expenditure ranged between EUR 2.065 and 3.065 million, with total 5-year expenditure EUR 12.467 million. It constituted, on average, 0.84% of total pharmaceutical market and 2.14% of total drug reimbursement budget, respectively. Three indications: Ph+ CML, MPS II, and PAH accounted for nearly 90% of the total OD expenditure.

CT in RD differ significantly from those in non-RD. CT in RD enroll fewer participants and are less likely to use randomization, blinding, and active comparators. However, we found no significant difference in trial duration and the use of overall survival as a primary endpoint.

Conclusions. Majority of OD authorized in the EU are not available in Latvia, moreover those drugs that are available are often not accessible to RD patients. Current drug reimbursement system is not sufficient for most OD. Budget impact of OD in Latvia increased slightly over a period of five years, but it still remains very small compared to other European countries. Besides, the development and approval of the National plans might be an important step towards improving situation in the field of RD and OD in Latvia.

**METODES IZSTRĀDE KOLISTĪNA A UN KOLISTĪNA B NOTEIKŠANAI
FARMACEITISKĀS ZĀĻU FORMĀS, IZMANTOJOT AEŠH/MS**

Dmitrijs Kustovs, Pāvels Sudmalis, Dace Bandere, Andrejs Šitovs, Santa Purviņa
Rīgas Stradiņa universitāte (Latvija)

**DEVELOPMENT OF HPLC/MS METHOD FOR DETERMINATION
OF COLISTIN A AND COLISTIN B IN PHARMACEUTICAL FORMS**

Dmitrijs Kustovs, Pāvels Sudmalis, Dace Bandere, Andrejs Šitovs, Santa Purviņa
Riga Stradinš university (Latvia)

Kolistīns jeb polimiksīns E ir polipeptīdu antibiotika, kas plaši izmantota un efektīva multirezistentas (MZR) Gram negatīvās baktērijas, piemēram *Ps.aeruginosa*, *Kl.pneimonia* un *Acinetobacter baumannii* ārstēšanā. Tas tika iegūts un kļuva pieejams tirgū 1949. un 1959. gadā, attiecīgi. Patreiz kolistīns ir pēdējais izvēlētais medikaments MZR baktērijas ārstēšanā ta bieži blakusparādību dēļ. Mūsdienās tas ir pieejams divās farmaceutiskās formās - nātrija kolistimetāts (CMS) un kolistīna sulfāts. In vivo, hidrolīzes procesā nātrija kolistimetāts hidrolizējas par kolistīna sulfātu, kas nodrošina zāļu antimikrobiālo darbību. Kolistīna koncentrācijas noteikšana terapijas laikā varētu būt svarīgs faktors kolistīna devas pielāgošanai atbilstoši minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIK) konkrētas infekcijas gadījumā un pacienta veselības stāvoklim, piemēram, akūtu nieru mazspēja, ka arī tas palīdzētu izvērtēt tās koncentrācijas pastāvīgumu.

Darba mērķis izstrādāt metodi kolistīna A un kolistīna B noteikšanai farmaceutiskās zāļu formās, ar kuras palīdzību varētu to kvantificēt asins paraugos.

Materiāli un metodes: CMS nātrija sāls (Eiropas Zāļu kvalitātes un veselības aprūpes direktorāts) tiek izmantots kā standarts, skudrskābe, acetoniitrils tika iegādāti no Sigma. Kā farmaceutiskā zāļu forma tiek izmantots Colimycin (CMS nātrija sāls) pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai. Attīrīts ūdens iegūts, izmantojot Millipore Milli-Q sistēmu. Augsti efektīvās šķīduma hromatogrāfijas/ masspektrometrijas (AEŠH/MS) sistēma sastāvēja no Agilent 1290 Infinity II UHPLC sistēmas un Agilent 6460 trīskāršā kvadrupola masas spektrometra. Nekustīgā fāze Xbridge C18 BEH 46 x 100 mm ar 2.5µm daļiņu izmēru. Kustīgā fāze sastāvēja no 0.1% (v/v) skudrskābes acetoniitrilā (B) un 0.1% (v/v) skudrskābes ūdenī (A) (20:80, v/v).

Rezultāti: CMS nātrija sāls hidrolīzes procesā veido divus galvenos komponentus - kolistīnu A (Polimiksīns E1) un kolistīnu B (Polimiksīns E2). Abu komponentu summa ir nepieciešama precīzai kvantitatīvai noteikšanai. Bez tam kolistīnam nav dabiskās fluorescences un ir ļoti vāja UV absorbcija, līdz ar to kā detektors tika izmantots MS. Kolistīnam A un B joslām bija vienādi izdalīšanās laiki, sakarā ar abu komponentu ķīmiskās struktūras līdzību. Joslu pārklāšanās tika apieta ar MS/MS sistēmu.

Secinājumi: AEŠH/MS izmantošana kolistīna kvantitatīvai noteikšanai nodrošina augstu selektivitāti un augstu jutīgumu, salīdzinot ar vienu AEŠH, kas aprūrina vielas identificēšanu un palielina analīzes laiku.

**ÄRKÄRTİGI JÜTİGA METODE VİENLAICĪGAI KLONIDĪNA, MORFĪNA,
MIDAZOLĀMA UN TO METABOLĪTU ANALIZĒŠANAI ASINS PLAZMĀ
IZMANTOJOT HPLC-MS/MS UN HFIP KĀ ELUENTA PIEDEVU**

*Rūta Veigure, Rudolf Aro, Tuuli Metsvaht, Joseph F. Standing,
Irja Lutsar, Koit Herodes, Karin Kipper*
Tartu Universitāte (Igaunija)

**A HIGHLY SENSITIVE METHOD FOR THE SIMULTANEOUS UHPLC-MS/MS
ANALYSIS OF CLONIDINE, MORPHINE, MIDAZOLAM AND THEIR
METABOLITES IN BLOOD PLASMA USING HFIP AS THE ELUENT ADDITIVE**

*Rūta Veigure, Rudolf Aro, Tuuli Metsvaht, Joseph F. Standing,
Irja Lutsar, Koit Herodes, Karin Kipper*
University of Tartu (Estonia)

There is an increasing interest in research dosing in intensive care units (ICU). It is hard to find a balance between appropriate dosage for pain control, meanwhile avoiding over-sedation. Both under- and over sedation can be harmful to the patient. Achieving an appropriate dose for an individual requires clinical studies and information about drugs pharmacokinetics (PK). However, the information about sedatives PK, especially for neonatal or paediatric patients admitted to ICU, is limited. The goal of current research was to develop and validate rapid ultra-high performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometric (HPLC-MS/MS) assay for the simultaneous analysis of clonidine, morphine and midazolam, as well as their metabolites (morphine-3-glucuronide, morphine-6-glucuronide and 1'-hydroxymidazolam) in blood plasma at very low concentrations.

All three drugs are commonly used analgesic and sedative substances. Clonidine lowers the blood pressure and decreases heart rate; however, it is also used in sedation and analgesia. Midazolam has sedative, muscle-relaxant and anxiety preventing properties. Morphine is a highly addictive analgesic, more than half of it is metabolized to morphine-3-glucuronide (M3G), and about 10% to morphine-6-glucuronide (M6G). Only M6G has properties to cross the blood-brain barrier and it has been found to be a stronger analgesic than M3G or even morphine.

Very low concentrations and limited sample volume conditions are expected in paediatric and neonatal patients' blood plasma samples. We achieved lowest limit of quantification (LLOQ) for all analytes as 50 pg/mL using only 100 µL of blood plasma. This will be necessary to adequately obtain pharmacokinetic data which is needed for the evaluation of optimal dosing for the neonatal and paediatric patients the future. The analytes were separated using C18 column, with the weak ion-pairing additive 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP) and methanol. The method was fully validated according to European Medicines Agency (EMA) bioanalytical method validation guideline. Calibrators in plasma (with a range of 0.05–250 ng/mL) were analysed in duplicates to obtain the calibration line. Assay within- and between-day accuracy ranged 93–108%, and precision remained within 1.5–9.6% for all analytes.

Validated method is in use for multicenter double-blinded, randomized, controlled trial (CLON01; EudraCT 2014-003582-24) "Clonidine for Sedation of Paediatric Patients in the Intensive Care Unit" funded by the EU's Seventh Framework Programme.

MULTIFOKĀLS PĀPILĀRS VAIROGDZIEDZERA VĒZIS

Rīta Ničiporuka, Artūrs Ozoliņš, Zenons Narbutis, Ilze Štrumfa, Jānis Gardovskis
Rīgas Stradiņa Universitāte, Paula Stradiņa Klīniskās Universitātes slimnīca (Latvija)

MULTIFOCAL PAPILLARY THYROID CARCINOMA

Rīta Ničiporuka, Artūrs Ozoliņš, Zenons Narbutis, Ilze Štrumfa, Jānis Gardovskis
Riga Stradins University, Pauls Stradins Clinical University Hospital (Latvia)

Background. Papillary thyroid carcinoma (PTC) is most common thyroid malignancy. Tumor multifocality is not an unusual finding in PTC but its clinical significance is controversial.

Aim of study. Analyze and compare single node PTC with multifocal PTC.

Material and methods. Medical records of 196 patients who underwent thyroid operation from January 2015 until April 2018 and diagnosed with PTC were reviewed retrospectively. Patients were grouped according to number of tumor foci: 120 (61.6%) with single nodule PTC - Group A and 76 (38.8%) with multifocal PTC (≥ 2 nodes) - Group B. Data were analyzed regarding gender, age, indication for surgery, operation type, morphology and lymph node metastasis.

Results. Female to male ratio in Group A and B did not significantly differ ($p=0.369$). Mean age in Group A was 55.4, Group B - 55.2 years. Among 148 patients admitted with suspected or proved malignancy significantly more were in Group B: Group A - 82 (68.3%) vs Group B - 66 (86.4%) ($p=0.03$). Benign indications for surgery in Group A had 38 (31.2%) vs 10 (13.2%) patients in Group B. Thyroidectomy was method of choice in both groups but significantly more performed in Group B: Group A - 101 (84.2%), Group B - 72 (94.7%) ($p=0.025$). Hemithyroidectomy was done in Group A in 19 (15.8%) cases vs 4 (5.3%) in Group B. Central lymph node dissection was performed in Group A - 23 (19.2%), Group B - 32 (42.1%) ($p=0.001$). Classical PTC was dominant morphological finding in both groups A and B respectively: 95 (79.1%) and 52 (68.5%) cases, followed by follicular variant of PTC - 25 (20.8%) and 15 (19.7%) cases ($p=0.804$). In Group A in 2 (1.6%) and Group B in 2 (2.6%) cases were found secondary thyroid tumor - follicular or medullary. Nine (11.8%) patients in Group B had classic and follicular variant of PTC. Largest tumor size did not differ significantly: Group A - 14.2mm vs Group B - 15.7mm ($p=0.489$). Microcarcinomas (1-10mm) were more common in Group A: 69 (57.5%) vs 23 (30.3%) in Group B ($p=0.001$). Perithyroidal expansion was less commonly noted in Group A - 30 (25.0%) than B - 32 (42.1%) ($p=0.012$). Metastatic lymph nodes were found in Group A in 17 (14.2%), Group B - 18 (23.7%) of cases ($p=0.09$).

Conclusion. Malignancy as indication for surgery and further lymph node dissection is more common in multifocal PTC due to larger tumor size. Multifocal PTC is associated with higher prevalence of perithyroidal tissue infiltration suggesting more aggressive surgical therapy.

**PARASTĀS IEVAS DROGU ĶĪMISKĀ SASTĀVA ANALĪZE,
ANTIRADIKĀLĀ AKTIVITĀTE UN ĀRSTNIECISKAIS PIELIETOJUMS
LATVIEŠU TAUTAS TICĒJUMOS**

*Inga Sīle, Edita Romāne, Kirills Šubins, Solveiga Grīnberga,
Elīna Makarova, Maija Dambrova*

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvijas Organiskās sintēzes institūts (Latvija)

Ievads. Mūsdienās, balstoties uz iepriekšējo paaudžu pieredzi, aizvien biežāk tiek atklātas daudzas augu ārstnieciskās īpašības. Ticējumos sniegtā informācija ļauj analizēt augu terapeitiski farmakoloģisko iedarbību un rast idejas jauniem uz pierādījumiem balstītiem pētījumiem par augu izmantošanas iespējām. Latviešu folkloras krājumos tika identificēti vairāk nekā 1900 tautas ticējumi, kuros bija minēta augu dziedējošā darbība. Kopumā tika identificētas 216 augu ģintis un 81 dzimta. No apkopotajām augu ģintīm, ieva ir starp desmit visvairāk pieminētajiem augiem.

Darba mērķis. Pētījuma mērķis bija analizēt parastās ievas *Padus avium* Mill. ārstniecisko pielietojumu latviešu tautas ticējumos, veikt augļu un ziedu ķīmiskā sastāva analīzi un augu ekstraktu antiradikālās aktivitātes noteikšanu.

Materiāli un metodes. Tika analizēti ticējumi no folkloras pētnieka P. Šmita apkopoto "Latviešu tautas ticējumu" četriem sējumiem un materiāli, kas glabājas LU Literatūras, folkloras un mākslas institūta Latviešu folkloras krātuvē. Apkopotajos materiālos parastā ieva bija pieminēta 45 reizes. Auga jaunus dzinumus ievāca 2017. gada maijā, ziedus ievāca jūnijā, un augļus to nogatavošanās laikā, augustā. Ķīmiskā sastāva noteikšanai izmantoja gāzu hromatogrāfijas-masspektrometrijas (GC-MS) un šķidrums hromatogrāfijas-masspektrometrijas (LC-MS) metodes. Ekstraktu antiradikālā aktivitāte tika noteikta spektrofotometriski, izmantojot DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazils) reaģentu.

Rezultāti. Tautas medicīnā parastās ievas mizu, lapas, ziedus un augļus lietoja tēju, tinktūru un svaigā veidā pret zobu, galvas, kakla, ausu un vēdera sāpēm, pret rozi, sasitumiem, tūsku, klepu un caureju. Visbiežāk tika minēta drogu izmantošana lokāli rozes iekaisuma un tūsku mazināšanai. Izmantojot GC-MS metodi, ziedu ekstraktos tika identificēti ap 100 savienojumu. Izmantojot LC-MS metodi, ziedu ekstraktos tika noteikti vairāk nekā desmit fenola savienojumi un to glikozīdi. Būtiskākās bioloģiski aktīvas vielas ievu ziedos ir hlorogēnskābe, hiperozīds un izokvercētīns. Augļos tika konstatēti šādi organiskie savienojumi: cianidīna-3-rutinozīds, cianidīna-3-glikozīds, kvercītīns, epikatehīns, hlorogēnskābe un tās izomēri. Visiem analizētajiem ekstraktiem piemīt spēja reaģēt ar 2,2-difenil-1-pikrilhidrazilu. Visaugstāko antiradikālo aktivitāti uzrādīja svaigu ievas ziedu ekstrakts etanolā. Ekstraktu antiradikālā aktivitāte samazinās šādā secībā, sākot no aktīvākā uz mazāk aktīvu: svaigi ziedi etanolā, sausi dzinumi metanolā, svaigi ziedi ēterī, sausi ziedi metanolā, sausi dzinumi ēterī, svaigi ziedi toluolā, sausi dzinumi toluolā.

Secinājumi. Fenola savienojumus (antocianīni, flavonoīdi, fenolskābes) saturošas parastās ievas drogas, vēsturiski tika izmantotas kā pretsāpju, drudzi un iekaisumu mazinoši līdzekļi. Parastās ievas ekstraktiem piemīt antiradikālā aktivitāte.

**BIRD CHERRY (PADUS AVIUM MILL.):
ANALYSIS OF CHEMICAL COMPOSITION, ANTIRADICAL ACTIVITY AND
TRADITIONAL MEDICINAL USE IN LATVIAN FOLK BELIEFS**

*Inga Sīle, Edita Romāne, Kirills Šubins, Solveiga Grīnberga,
Elīna Makarova, Maija Dambrova*

Riga Stradins University, Latvian Institute of Organic Synthesis (Latvia)

Background. Nowadays many medicinal properties of plants have been discovered from experience accumulated from a long history of their use. The information gathered from

folk beliefs can be further analyzed and initiate new ideas for potential usage of plants in the modern evidence-based medicine. Over 1900 beliefs containing information about medicinal plant usage in Latvian-populated territory are found in folklore materials. In total, 216 genera belonging to 81 families were mentioned. Bird cherry is among top 10 the most popular plants, mentioned in folk beliefs.

Objectives. The aim of this study was to analyse medicinal use of bird cherry *Padus avium* Mill. in Latvian folk beliefs, determine chemical composition of bird cherry flowers and fruits and investigate antiradical activity of plant material.

Materials and Methods. The materials described by folklore researcher P. Šmits available at the National Library of Latvia were analysed. Bird cherry was mentioned in 45 folk beliefs. The flowers and fruits of bird cherry were harvested during full flowering stage in June and mature fruit stage in August, 2017. Chromatographic and mass spectroscopic (GC-MS, LC-MS) methods were performed to identify compounds in bird cherry flowers and fruits. The antiradical activity of plant extracts was evaluated with the DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) method.

Results. The analysis of folk materials provided evidence that different parts of bird cherry including bark, fruits, flowers and leaves traditionally have been used as teas, tinctures and as fresh material for topical application to treat toothache, headache, sore throat, pain in ears and stomach, erysipelas, bruises, swelling, cough, diarrhea. The most commonly bird cherry was used topically for treating erysipelas and reducing the swelling. Analysis by GC-MS found about 100 compounds in flower extracts. More than 10 phenolic components and their glycosides were found in flower extracts by LC-MS analysis. The most significant constituents found in flowers were chlorogenic acid, hyperoside and isoquercetin. Bird cherry fruits contained cyanidin-3-rutinoside, cyanidin-3-glucoside, quercetin, epicatechin, chlorogenic acid and its isomers. In the present study, the ethanol, methanol, ether and toluene extracts of bird cherry were evaluated for their free radical scavenging activity. The highest ability to scavenge the DPPH radical was observed in the ethanolic extract of fresh flowers. DPPH radical scavenging activity of extracts decreased in order fresh flower extract in ethanol > dried shoot extract in methanol > fresh flower extract in ether > fresh flower extract in methanol > dried shoot extract in ether > fresh flower extract in toluene > dried shoot extract toluene.

Conclusions. Historically, bird cherry derived medicines containing phenolic compounds (anthocyanins, flavonoids, phenolic acids) were used as pain relieving, fever reducing and anti-inflammatory remedies. DPPH radical scavenging method showed that plant extracts have antiradical activity.

**AKŪTA SAINDĒŠANĀS AR TVANA GĀZI UN GALVAS SMADZEŅU BOJĀJUMA
SPECIFISKĀS PAZĪMES CT UN MR**

Gaiga Krūmiņa, Roberts Stašinskis, Laura Liepiņa, Agate Lūse, Mārtiņš Pēterfelds
Rīgas Stradiņa universitāte; Rīgas Austrumu Klīniskā universitātes slimnīca (Latvija)

**ACUTE CO POISONING AND SPECIFIC SIGNS OF BRAIN INURY
ON CT AND MRI**

Gaiga Krūmiņa, Roberts Stašinskis, Laura Liepiņa, Agate Lūse, Mārtiņš Pēterfelds
Riga Stradins University; Riga Eastern University Hospital (Latvia)

Mūsdienās oglekļa monoksīda (CO) inhalācijas ir izplatītākais smagas, bieži fatālas intoksikācijas veids pasaulē kā miera, tā kara laika apstākļos. CO savienojas ar hemoglobīnu 230-270 reizes aktīvāk nekā skābeklis, kas noved pie karboksihemoglobīna (COHb) veidošanās ar sekojošu audu oksigenizācijas samazinājumu un hipotensiju. Sakarā ar augstāko skābekļa patēriņu organismā, galvas smadzenes ir skartas vissmagāk. Smadzeņu hipoksija izraisa nitrītu līmeņa paaugstināšanos garozā, oksidatīvo stresu, nervu šūnu nekrozi un smadzeņu vielas iekaisumu. Smadzeņu vielas bojājums ir selektīvs, atkarīgs no zonas skābekļa pieprasījuma un fizioloģiskās funkcijas. Līdz šim literatūrā ir informācija par CT (datortomogrāfijas) un MR (magnētiskās rezonanses) izmaiņām galvas smadzenēs izdzīvojušiem pacientiem pēc CO inhalācijas slimības vēlnā, hroniskā fāzē un to korelāciju ar neiropsihiatrisko atradni. Turpretim MR atradne akūtā stadijā ir aprakstīta maz, nesistemātizēti, galvenokārt atsevišķu klīnisku gadījumu veidā.

Pētījuma mērķis ir noteikt galvas smadzeņu bojājumu specifiskās pazīmes CT un MR akūtā CO saindēšanās stadijā, to saistību COHb līmeni asinīs, klīnisko stāvokli un iespējamo lomu slimības gaitas, iznākuma prognozēšanā.

Retrospektīvi-prospektīvā pētījumā iekļauti 60 pacienti, 31 vīrietis, 29 sievietes, vidējais vecums 53.0 (±23.0) gadi, kas uzņemti RAKUS Toksikoloģijas un sepses klīnikā pēc akūtas saindēšanās ar tvana gāzi. Noteikts COHb līmenis asinīs, klīniskais stāvoklis pēc Glāsgovas komas skalas (GKS) un veikts neiroradioloģisks izmeklējums galvas smadzenēm: CT- 41, MR - 19 pacientiem. MR izmeklējumam sastādīta specifiska programma, kas dod iespēju detalizēti kvalitatīvi un kvantitatīvi raksturot akūtās, tvana gāzes izraisītās izmaiņas smadzeņu vielā.

MR bija pozitīva 73,7%, ieskaitot smadzeņu garozas tūsku selektīvās zonās 78,6%, bojājumus bazālos kodolos 50%, no tiem globus pallidus 85%, mikrohemorāģijas kodolos 21,4%, izmaiņas baltajā vielā 42,9%.

Lai gan tieša korelācija starp COHb līmeni asinīs, GKS un MR nebija, vairāku vitāli svarīgu galvas smadzeņu zonu vienlaicīgs bojājums atrasts pacientiem ar vidēju un augstu COHb līmeni.

Tādējādi, MR, lietojot paplašinātu izmeklēšanas programmu, ir augsti jūtīga specifisku CO izraisītu smadzeņu bojājumu agrīnā diagnostikā, kas ļauj spriest par smadzeņu bojājuma patofizioloģiju un prognozēt slimības attīstību.

Salīdzinoši, CT bija pozitīva 16,7%, ieskaitot hipodensitāti bazālos kodolos 8,2%, neprecizētu smadzeņu tūsku 6,1%, asins izplūdumus bazālos kodolos 4,1%. Tādējādi, CT jūtība un specifiskums ir ļoti zems, tā nav piemērota smadzeņu vielas bojājumu noteikšanai akūtā saindēšanās fāzē ar CO un var kalpot vienīgi kā izslēgšanas metode citu galvas smadzeņu patoloģiju izslēgšanai bezsamaņā esošiem pacientiem.

**PROTEASOMU PSMA6 GĒNA PROMOTERA REĢIONA POLIMORFISMU
ASOCIĀCIJA AR AUTOIMŪNĀM SASLIMŠANĀM LATVIJAS POPULĀCIJĀ**

Kristīne Dokāne, Natalia Paramonova, Tatjana Sjakste, Ilva Trapiņa, Nikolajs Sjakste
Latvijas Universitātes Bioloģijas institūts (Latvija)

**PROTEASOMAL PSMA6 GENE PROMOTER REGION POLIMORFISMS
ASSOCIATION WITH AUTOIMMUNITY RELATED PATHOLOGIES IN
LATVIANS**

Kristīne Dokāne, Natalia Paramonova, Tatjana Sjakste, Ilva Trapiņa, Nikolajs Sjakste
Institute of Biology of the University of Latvia (Latvia)

Background. The ubiquitin-proteasome systems (UPS) is a key player of proteostasis network in the body. Dereglulation of this system implicated in several human pathologies can depend on the structural variations in the genes encoding the proteasome subunits.

Aim was to investigate the structure of *PSMA6* promoter poly (dA:dT) tract and to evaluate possible associations with autoimmune disorders in Latvians.

Materials and methods. The *PSMA6* poly(dA:dT) tract was investigated by fragment length analysis in cases/control study including 156 juvenile idiopathic arthritis (JIA), 103 bronchial asthma (BA), 108 childhood obesity (OB), 280 multiple sclerosis (MS), 152 type 1 diabetes mellitus (T1DM) patients and 341 controls. The rs71640264 was genotyped by sequencing in 36 samples randomly selected from all collections and compared to previously published genotyping data of rs2277460 (Sjakste et al., 2014; 2015; Paramonova et al., 2014; Kalnina et al., 2014). The results from individual disease studies were combined to autoimmune diseases group with the aim to reveal the overall autoimmune effect.

Results. It was shown that the *PSMA6* poly(dA:dT) tract is unchangeable and always consists of *A24 repeats*. Thus the formerly observed variability of the site length depends on insertions rs200541481 (-/AC) and rs200298313 (-/C) upstream the tract.

Three microsatellite length variations: 216bp (without insertions), 217bp (with rs200298313 included) and 218bp (with rs200541481 included) were observed with frequency more than 5% in sum in both case and controls.

Alleles 216bp, 217bp were equally presented in cases and controls (about 43% and 54%, respectively). Alleles and genotypes including 218 bp appear to be autoimmunity disease susceptible ($P < 0.0001$, OR=3.360 [1.873–6.038] for alleles and ($P < 0.001$) for genotypes in Latvians.

The SNP rs71640264 (A/C) in downstream part of microsatellite *does not affect the microsatellite length* and was observed with rs2277460 in complete ($D' = 1$, $r^2 = 1$) or slightly disrupted LD in European populations and in Latvians. Therefore rs71640264 may contribute to the risk of JIA and BA in Latvians (Sjakste et al., 2014, 2015).

Conclusions. We provide evidence that *PSMA6* poly(dA:dT) microsatellite variations may contribute to the risk of autoimmunity related diseases in Latvians.

Acknowledgements/Funding. The study was funded from the UL research project "The study of biomarkers and natural compounds for the diagnosis and personalized treatment of acute and chronic disease", and ERAF SAM Nr. 1.1.1.1/16/A/016 project "Determination of proteasome-related genetic, epigenetic and clinical markers for multiple sclerosis".

**PROTEASOMU PSMA6 GĒNA PROMOTERA REĢIONA POLIMORFISMU
ASOCIĀCIJA AR AUTOIMŪNĀM SASLIMŠANĀM LATVIJAS POPULĀCIJĀ**

Renāte Šukele, Elīta Ardava, Inga Sīle, Oskars Onževs

Rīgas Stradiņa universitātes Sarkanā krusta medicīnas koledža, Rīgas Stradiņa universitāte,
Biznesa augstskola "Turība" (Latvija)

Polifarmācija ir viena no lielākajām zāļu izrakstīšanas problēmām. Terapeitiska polifarmācija ir racionāla un uz pierādījumiem balstīta zāļu parakstīšana pacientiem. Lietojot vienlaicīgi vairāk kā 5 zāles pieaug blakusparādību risks, mijiedarbību risks, līdzestības risks, tādējādi samazinot veselības ieguvumus. Pētījumā tika konstatēts, ka 81.1% no pacientiem, kuri saņēma ≥ 15 zāles, tika pakļauti potenciāli nopietnām mijiedarbībām. Polifarmācija biežāk novērota sievietēm, veciem, cilvēkiem ar zemu izglītības līmeni, paaugstinātu KMI un tiem, kas pašārstējas. Pētījumos ar hroniskiem pacientiem tika secināts, ka papildus nozīmētai terapijai, viņi lieto dažādus uztura bagātinātājus (UB) un ārstniecības augus. Biežāk UB lietoja sievietes, cilvēki, kuri biežāk apmeklēja ārstu un kuriem ir negatīva attieksme pret medikamentiem. Papildus lietojot UB un augus pieaug izmantoto aktīvo vielu skaits un līdz ar to iespējamās komplikācijas. Sabalansēt klīnisko ieguvumu un drošības riskus polifarmācijas gadījumā ir grūts uzdevums.

Mērķis un metodes. Pētījuma mērķis bija noskaidrot, kādi ir zāļu lietošanas paradumi dažādās demogrāfiskās grupās. Tika veikta pilngadīgo aptieku apmeklētāju anketēšana no 2018.gada janvāra līdz aprīlim. Par polifarmācijas gadījumu tika uzskatīta 5 un vairāk medikamentu vienlaicīga lietošana. Tika analizēta arī UB un ārstniecības augu lietošana. Tika ņemts vērā kopējais visu preparātu skaits, ko cilvēki lieto pastāvīgi vai kursu veidā pēdējā gada laikā. Dati tika apstrādāti kvantitatīvi ar Microsoft Excel 2010 programmu.

Rezultāti. Pētījuma respondenti bija 17% vīrieši un 83% sievietes. Gandrīz visi (98%) pētījuma dalībnieku lietoja vismaz vienu medikamentu hronisku vai akūtu saslimšanu gadījumā. 2%, respondentu, kas vispār nelietoja medikamentus, lietoja UB. Vidēji lietoja 10 preparāti (max 36). Sievietēm (49,9%) bija hroniskas saslimšanas, un 40,6% no tām tika konstatēta polifarmācija. Papildus UB un ārstniecības augus izmantoja 87,5%. No visiem vīriešiem 54,5% bija hroniskas saslimšanas un 18,1% no viņiem tika konstatēta polifarmācija. Visi vīrieši papildus lietoja UB vai ārstniecības augus – vidēji 8 aktīvās vielas. Respondenti ar augstāko izglītību retāk lietoja ≥ 5 medikamentus (21,4%) salīdzinot ar vidējo un pamata izglītības grupu – 36,1%. UB lietošanā nozīmīgas atšķirības izglītības grupās netika konstatētas. Cilvēkiem vecuma grupā līdz 35 gadiem tika konstatētas hroniskas saslimšanas (18,1%) un ≥ 5 dažādu preparātu lietošana (54,5%). Respondentiem ≥ 65 gadiem 88,8% bija hroniska saslimšana un polifarmācija bija 39,3%, bet ≥ 5 aktīvām vielām kopā lietoja 69,9% senioru.

Secinājumi. Pētījuma rezultāti liecina, ka Latvijā sievietēm biežāk novēro polifarmāciju, bet vīrieši aktīvāk lieto papildus UB un ārstniecības augus. Izglītības līmenis neietekmē zāļu lietošanas paradumus. Polifarmāciju novēro visās vecuma grupās. Senioriem tā ir izteiktāka hronisko saslimšanu dēļ.

**PROTEASOMAL PSMA6 GENE PROMOTER REGION POLIMORFISMS
ASSOCIATION WITH AUTOIMMUNITY RELATED PATHOLOGIES IN
LATVIANS**

Renāte Šukele, Elīta Ardava, Inga Sīle, Oskars Onževs

The Red Cross Medical College of Riga Stradiņš University, Riga Stradiņš University,
Turība University (Latvia)

Polypharmacy is one of the major problems of drug prescribing. Therapeutic polypharmacy is a rational and evidence-based drug prescribing for patients. Simultaneous use of more than 5 medicines at the same time increases risk of side effects, interactions and

compliance, thus reducing the health benefits. The study shows that 81.1% of patients who received ≥ 15 medicines were exposed to potentially serious interactions. Polypharmacy is more common in women, elderly, people with lower level of education, BMI and those who self-medicate. In studies with chronic illness patients was concluded that they use different dietary supplements (DS) and medicinal herbs in addition to prescribed medicines. More often DS were used by women, people who visit a doctor regularly and who have a negative attitude toward drugs. Additional use of DS and plants increase number of active substances used, thus, possible complications increase. Balancing clinical benefits and health risks in the case of polypharmacy is a difficult task.

Aim and methods. The aim of the study was to find out medicine use habits in different demographic groups. A survey of adult pharmacy clients was conducted from January to April 2018. A case of polypharmacy was considered to be 5 or more simultaneous use of medication. Use of DS and medicinal herbs was also analyzed. The total number of all the products used by people for chronic illness or in therapy courses over the last year was taken into account. The data was processed quantitatively with the Microsoft Excel 2010 program.

Results. The survey respondents were 17% men and 83% women. Almost all (98%) of the study participants used at least one drug in case of chronic or acute illness. 2% of respondents who did not take medication at all used DS. On average respondents used 10 substances (max 36). Women (49.9%) had chronic illnesses, and 40.6% of them had polypharmacy. In addition, DS and herbs were used by 87.5%. Men had chronic illnesses in 54.5% cases, and 18.1% of them had polypharmacy. All men used DS or medicinal herbs - an average of 8 active substances. Respondents with higher education were less likely to use ≥ 5 medications (21.4%) compared to group with lower levels of education - 36.1%. There were no significant differences in the use of DS in educational groups. Chronic diseases (18.1%) and ≥ 5 different treatments (54.5%) were observed in the age group under 35 years old. In the age group ≥ 65 years 88.8% had chronic illness and 39.3%, polypharmacy. More than 5 active substances were used altogether by 69.9% of the elderly.

Conclusions. Polypharmacy is observed in women more often but men use more DS and medicinal plants. Education levels do not influence habits of medicine and DS use. Polypharmacy was identified in all age groups. Seniors are more likely to have polypharmacy due to chronic illness.

**JAUNAS DIAGNOSTISKAS METODES IEVIEŠANA TIOPURĪNU TERAPIJAS
MONITORINGĀ PACIENTIEM AR IEKAISĪGĀM ZARNU SLĪMĪBĀM**

Poļina Zaļizko, Viktorija Mokricka, Inese Jargāne, Evija Tropina, Zanda Šervinska
Latvijas Universitāte, Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīca (Latvija)

**INTRODUCTION OF NOVEL LABORATORY DIAGNOSTIC METHOD FOR THE
MONITORING OF THIOPURINE THERAPY IN PATIENTS WITH
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES**

Poļina Zaļizko, Viktorija Mokricka, Inese Jargāne, Evija Tropina, Zanda Šervinska
University of Latvia, Pauls Stradins Clinical University Hospital (Latvia)

Introduction:

Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) and inter-individual variability of TPMT activity affects therapy efficiency and drug toxicity. Reduced TPMT activity is associated with thiopurines induced adverse effects in up to 20–30% of cases; some of them like myelosuppression, hepatotoxicity and pancreatitis can lead to life threatening complications [Meijer 2017; Calafat, 2018]. There are limited data of evidence and a lack of overall approach to therapeutic drug monitoring of thiopurines in the management of inflammatory bowel disease (IBD) patients [Castele, 2017; Calafat, 2018]. High-performance liquid chromatography (HPLC) is typically applied in determination of TPMT activity [Pecher, 2018]. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) could be an innovative method of detecting TPMT in IBD patients.

Aim:

To evaluate pre-treatment TPMT activity by enzyme-linked immunosorbent assay method in IBD patients as part of therapeutic drug monitoring.

Methods:

A prospective pilot study included 28 patients (50% female n=14 and 50% male n=14) having an age ranging from 22 to 79 years. All participants were admitted to Pauls Stradins Clinical university hospital, Gastroenterology, hepatology and nutrition centre (Riga, Latvia) from 2017 until 2018. All included patients received standard treatment of local or systematic 5-aminosalicylic acids, steroids for exacerbation period. The expression of TPMT in each blood sample was analysed using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (MyBioSource, USA) method. Data were analysed using SPSS 23.0 version.

Results:

All IBD patients with ulcerative colitis 64% (UC, n=18) and Crohn's disease 36% (CD, n=10), were admitted to hospital due to of exacerbation. Average Mayo score for UC was 5±3 SD and average Crohn's disease activity index (CDAI) was 185±37 SD. 75% (n=21) of patients had not previously received azathioprine. 11% (n=3) had received azathioprine therapy, but stopped using it due to side effects like acute pancreatitis, allergic reactions, rash or symptoms of exacerbation. 14% (n=4) were still receiving azathioprine therapy and 7% (n=2) of them showed elevation liver enzymes. Activity of TPMT was extremely low (<5.5 U/mL) in 11% of patients (n=3) and one of them was receiving azathioprine treatment. Average TPMT activity (5.6-15.5 U/mL) was in 7% (n=2) and normal TPMT activity (15.6-29.9 U/mL) was in 46% (n=13). TPMT activity described as high (>30.0 U/mL) were found in 36% (n=10) and one patient of this group was receiving azathioprine. Median TPMT activity was 25.4 U/mL, SD±12.5.

Conclusion:

The results of this study confirmed the important role of the TPMT enzyme activity in the therapeutic drug monitoring and managing life threatening complications. 7% of all patients presented with leukopenia and 7% presented with hepatotoxicity. Our data showed that normal TPMT level was only in 46% of cases. Small number of patients limited the data

evaluation. Further studies in combination with comparison of high-performance liquid chromatography method are necessary for additional evaluation of treatment risks and possible application in clinical practice.

GRŪTNIEČU SVARS UN DZĪVESVEIDS LATVIJĀ

Meija L.1,2, Cauce V1., Ušpele L., Bule V. 1, Ūdre S. 1, Dauvarte H. 1, Rūrāne A.4, Rezeberga D1, Pudule I.3

Rīgas Stradiņa universitāte¹, Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca²,
Slimību profilakses un kontroles centrs³, PVO Latvijas pārstāvniecība⁴ (Latvija)

Ievads.

Zinātniskie pētījumi rāda, ka veiksmīgas grūtniecības norisei nepieciešams veselīgs ķermeņa svars un veselīgs dzīvesveids. Visefektīvākais veids, lai mazinātu neinfekciju slimību risku būtu reproduktīvā vecuma sievietes veselīga uztura un dzīvesveida paradumu nodrošināšana. Ir maz datu par grūtnieču svaru un dzīvesveida paradumiem Latvijā. Pētījuma mērķis bija analizēt svaru un dzīvesveida paradumus grūtniecēm Latvijā.

Metodes.

Pētījumu veica Rīgas Stradiņa universitāte sadarbībā ar Slimību profilakses un kontroles centru un Pasaules Veselības organizācijas Latvijas pārstāvniecību. Tika aptaujātas 393 grūtnieces gan ambulatorās aprūpes iestādēs (n=136), gan slimnīcās (n=257) Latvijā sešu mēnešu laikā 2017. gadā. Aptaujā tika iekļauti jautājumi par svaru pirms grūtniecības, alkohola patēriņu un smēķēšanas paradumiem un fizisko aktivitāti. Dati par svaru pirms grūtniecības tika iegūti no medicīniskās dokumentācijas.

Rezultāti.

Vidējais sieviešu vecums bija 29 (SD 5) gadi. Pirms grūtniecības 67,7% sieviešu bija normāls svars (KMI:18,5-24,9 kg/m²); 19,2% bija virssvars (KMI: 25-29,9 kg/m²), 8,5% bija aptaukošanās (KMI: >=30 kg/m²) un 4,7% bija samazināts svars (KMI: <18,5 kg/m²).

Ēšanas paradumu pašnovērtējums grūtniecības laikā. 60,8% sieviešu atzīmēja, ka mainījušas uztura paradumus grūtniecības laikā, pārsvarā tās, kurām bija virssvars pirms grūtniecības (71,2%). 53,4% atzīmēja, ka necentās ēst veselīgāk grūtniecības laikā.

Alkohola patēriņš. 73,5% sieviešu minēja, ka lietoja alkoholu pirms grūtniecības. 68,0% nelietoja alkoholu grūtniecības laikā. 18,6% pārtrauca alkohola lietošanu līdzko uzzināja par grūtniecības iestāšanos. 13,2% lietoja alkoholu grūtniecības laikā.

Smēķēšana. 28,5% sieviešu smēķēja pirms grūtniecības. 80,4% pārtrauca smēķēšanu aptuveni gadu pirms grūtniecības iestāšanās, 9,8% turpināja smēķēt. Vidējais izsmēķēto cigarešu daudzums dienā bija 8,5 (SD 5). 27,0% sieviešu bija ļoti norūpējušās, 23,0% bija diezgan norūpējušās, 17,0% ne pārāk norūpējušās un 33,0% vispār nebija norūpējušās par smēķēšanas ietekmi uz augļa veselību.

Fiziskā aktivitāte. 51,9% bija sēdošs darbs pirms grūtniecības iestāšanās. Tikai 13,7% no šīm sievietēm bija fiziskās aktivitātes 4 reizes nedēļā vismaz 30 minūtes. 40,3% sieviešu pirms grūtniecības nebija fizisku aktivitāšu. 47,3% grūtniecības laikā bija mērenas brīvā laika fiziskās aktivitātes. Grūtnieču. Tikai 15,5% sieviešu apmeklēja grūtnieču vingrošanu, no tām 80,3% bija augstākā izglītība.

Secinājumi.

Identificētās problēmas grūtniecēm ir virssvars, smēķēšana, alkohola lietošana un nepietiekama fiziskā aktivitāte. Pētījuma rezultāti rāda, ka nepieciešams pasākumu komplekss, ieskaitot veselības aprūpes darbinieku aktivitātes, sabiedrības veselības uzlabošanai, kas veicinātu veselīgu svaru un veselīgu dzīvesveidu sievietēm pirms grūtniecības un grūtniecības laikā

WEIGHT AND LIFESTYLE DURING PREGNANCY IN LATVIA

Meija L.1,2, Cauce V1., Ušpele L., Bule V. 1, Ūdre S. 1, Dauvarte H. 1, Rūrāne A.4, Rezeberga D1, Pudule I.3

Rīga Stradiņš University¹, Pauls Stradins Clinical University Hospital²,
Centre for Disease Prevention and Control³, WHO Country Office in Latvia⁴ (Latvia)

Introduction

Evidence shows that healthy weight and healthy lifestyle are essential for successful pregnancy. Optimizing nutrition and lifestyle of women of reproductive age could be the most effective way in reducing noncommunicable diseases. There is little information about weight and health habits in pregnant women in Latvia. The aim of study was to investigate weight and lifestyle in pregnant women in Latvia.

Methods

The study was conducted by Rīga Stradiņš University in cooperation with the Latvian Centre for Disease Prevention and Control and the Country Office of the World Health Organization in Latvia. A cross-sectional survey of 393 pregnant women, eating habitual food, took place in maternity outpatient clinics (n=136) and maternity departments (n=257) in Latvia.

Results.

The average age: 29 (SD 5) years; 67.7% had a normal body mass (BMI: 18.5-24.9 kg/m²), 19.2% were overweight (BMI: 25-29.9 kg/m²), 8.5% obesity (BMI: greater than or equal to 30 kg/m²) and 4.7% underweight (BMI less than 18.5 kg/m²) before pregnancy.

Perceptions of changes in eating patterns during pregnancy: 60.8% women reported change of their eating habits during pregnancy, mostly those who were overweight before pregnancy (71.2%). 53.4% did not try eating healthier during pregnancy.

Alcohol consumption: 73.5% of women reported consuming some alcohol before pregnancy, 68% - answered that they didn't use alcohol during pregnancy, 18.6% - stopped usage of alcohol after pregnancy was diagnosed and 13.2% - consumed alcohol during pregnancy.

Smoking: 28.5 % of women stated that they were smoking before pregnancy, 80.4% of them had stopped smoking more than a year before conceiving, 9.8% had stopped less than a year before conceiving and 9.8% continued to smoke during pregnancy. The average daily number of smoked cigarettes in this group was 8.5 (SD 5). 27% of women were very concerned about risks on fetal health associated smoking, 23% were quite concerned, 17% were not too concerned, and 33% were not concerned at all.

Physical activity: 51.9 % had sedentary work before pregnancy. Only 13.7 % of these women had physical activities four times a week at least 30 minutes. 40.3 % did not have physical activities in leisure time before pregnancy. 47.3% of pregnant women had moderate physical

activities in leisure time. Only 15.5% of respondents went to specialized exercise programs for pregnant women, 80.3% of these women had university degree.

Conclusions.

Excess weight is a common problem in Latvia among women before pregnancy. Moreover, smoking and alcohol consumption is serious issue in pregnant women and there is insufficient physical activity among pregnant women in Latvia. Collectively, the findings show the need to take comprehensive actions by all involved including health care providers in promoting healthy nutrition and healthy lifestyle in all, especially in women before and during pregnancy.

11:00-11:30, NR. 16

MITOHONDRIĀLĀ DNS HETEROPLAZMIJAS IZPĒTE CILVĒKA ŠŪNĀS

Daina Sadurska, David J. Vaux
Oksfordas Universitāte (Lielbritānija)

Mitohondriji ir mazi, ar membrānu nodalīti eikariotu šūnu organoīdi, kas piedalās enerģijas metabolismā, apoptozes regulācijā, starpšūnu saziņā un citos šūnu procesos. Mitohondriji ir cēlušies no baktēriju endosimbiozes, no kā ir saglabājuši nelielu atsevišķu riņķveida genomu 16,5 kilobāzu garumā. Mitohondriālā genoma kopiju skaits katrā šūnā, atšķirībā no šūnas kodolā esošā diploīdā genoma, var sasniegt vairākus tūkstošus. Tādēļ, salīdzinot ar kodola genomu, mitohondriālā DNS mutācijas ir pakļautas mazākam selektīvam spiedienam. Tas var novest pie mitohondriālā genoma heteroplazmijas: situācijas, kad vienā šūnā esošo mitohondriālā DNS molekulu kopiju sekvenču atšķiras cita no citas.

Mēs esam novērojuši cilvēka mitohondriālā genoma heteroplazmiju, kas izpaužas kā ne-nejauša, nevienmērīga zemas intensitātes DNS sekvenču variācija visā mitohondriālā genoma garumā. Hipotētiski šis genoma heteroplazmijas profils ir šūnā notiekošo DNS bojājumu un to labošanas procesu ietekmē. Mēs analizējam šo heteroplazmiju, izmantojot cilvēku populācijas DNS sekvenču datus, kas ir pieejami 1000 genomu projekta arhīvā. Mēs gribam identificēt, kā atšķirt reālo mitohondriālā genoma heteroplazmiju no sekvenēšanas kļūdām, aprakstīt plašākā cilvēku populācijā novērojamo mitohondriālās heteroplazmijas normas profilu un identificēt specifiskus sekvenču motīvus, kas ir saistīti ar paaugstinātām heteroplazmijas atšķirībām starp indivīdiem. Mēs plānojam izmantot mūsu identificēto heteroplazmijas normas profilu, lai pētītu kā izmaiņas DNS bojājumu labošanas mehānismu funkcijās, piemēram, vēža šūnās ietekmē mitohondriālo heteroplazmiju.

INVESTIGATION OF THE MITOCHONDRIAL DNA HETEROPLASMY IN HUMAN CELLS UNIVERSITY OF OXFORD

Daina Sadurska, David J. Vaux
University of Oxford (United Kingdom)

Mitochondria are small, membrane-bound organelles found in eukaryotic cells that function in energy metabolism, apoptosis regulation, cell signaling and other cellular processes. As ancient endosymbionts of bacterial origin, mitochondria have retained their own small circular 16.5KB long genome that, unlike the diploid nuclear DNA, can exist in up to several thousand copies per cell. Mitochondrial DNA is therefore subject to more relaxed selection pressure against mutations compared to the diploid nuclear genome. This can lead to mitochondrial genome heteroplasmy: a state of DNA sequence variation between copies of mitochondrial DNA molecules within a single cell.

We have observed human mitochondrial genome heteroplasmy that manifests as a non-random, non-uniform low-level sequence variation across mitochondrial genome. We hypothesize that this heteroplasmy landscape is modulated by the equilibrium between DNA damage and repair processes within the mitochondria. We use the human population DNA sequence data available from the 1000 genomes project archive to analyse this heteroplasmy. We aim to distinguish real mitochondrial genome heteroplasmy from sequencing-related systematic error; establish the baseline mitochondrial genome heteroplasmy landscape in the wider human population and identify specific sequence contexts associated with heteroplasmy differences between individuals. We aim to use the prediction of 'normal' heteroplasmy landscape to establish what effects perturbation of DNA repair mechanisms in, for example, certain cancers, have on the observable mitochondrial genome heteroplasmy.

11:00-11:30, NR. 17

**MTHFD2 KĀ IMŪNMODULĒJOŠS MĒRĶENZĪMS AUTOIMUNITĀTĒ
UN IZKAISĪTAJĀ SKLEROZĒ**

Gabriela Andrejeva, Melissa M. Wolf, Marc O. Johnson, Matthew Z. Madden, Alexandra C. Rutledge, Gabriela S. Codreanu, Stacy D. Sherrod, Danielle Gutierrez, Kristie L. Rose, Jeremy L. Norris, Kevin L. Schey, John A. McLean, Jeffrey C. Rathmell

Vanderbilta Universitātes Medicīnas Centrs (ASV)

**MTHFD2 AS AN IMMUNE MODULATORY TARGET
IN INFLAMMATION AND MULTIPLE SCLEROSIS**

Gabriela Andrejeva, Melissa M. Wolf, Marc O. Johnson, Matthew Z. Madden, Alexandra C. Rutledge, Gabriela S. Codreanu, Stacy D. Sherrod, Danielle Gutierrez, Kristie L. Rose, Jeremy L. Norris, Kevin L. Schey, John A. McLean, Jeffrey C. Rathmell

Vanderbilt University Medical Center (USA)

Inflammatory cytokines are key players in the pathogenesis of autoimmune disorders where their signaling leads to inappropriate balance between effector CD4 T-cells (Teff), Th1 and Th17, and the immunosuppressive regulatory T-cells (Treg). Each subset utilizes a distinctive metabolic program but how cytokines induce differential metabolic rewiring and what aspects of it are critical for the functioning and lineage stability of Teff subsets and Treg is not understood.

To delineate pathogenicity-associated metabolic programs, we performed global untargeted metabolomics mass spectrometry (MS) in in vitro cytokine-differentiated mouse Th1, Th17 and Treg cells with varying degrees of pathogenicity over time. Integrating our data-driven metabolic network with global proteomics profiling and cytokine secretion allowed us to examine metabolic pathways at metabolite-enzyme level. Metabolites at the interface of amino acid metabolism, particularly glutamine and serine, glycolysis, the TCA cycle and nucleotide synthesis were the most differentially changed. Serine limitation or pharmacological inhibition indicated differential coupling of serine/one-carbon metabolism to T-cell proliferation, lineage choices and the production of cytokines IL-17 or IFN γ . Furthermore, targeting this pathway promoted Treg lineage development in the presence of pathogenic cytokines and prevented loss of Treg transcription factor FoxP3 upon re-stimulation. In vivo, spinal cord infiltrating T-cells in murine experimental autoimmune encephalomyelitis had altered serine metabolic pathway. Furthermore, we observe altered serine/one-carbon metabolism in whole blood of treatment-naive multiple sclerosis patients. Our findings identify key areas of T-cell metabolism that may offer a new category of therapeutic targets for autoimmune and inflammatory disease.

11:00-11:30, NR. 31

PUSAUDZE AR AKŪTU PSIHOZI UN STATUS EPILEPTICUS, KO RADĪJIS ANTI-NMDA RECEPTORU LIMBISKAIS ENCEFALĪTS: SEKMĪGA IZVESEĻOŠANĀS?

Santa Purviņa

Rīgas Stradiņa universitāte (Latvija)

ADOLESCENT WITH ACUTE PSYCHOSIS AND STATUS EPILEPTICUS DUE TO ANTI-NMDA RECEPTOR ENCEPHALITIS: SUCCESSFUL RECOVERY?

Santa Purviņa

Rīga Stradiņš university (Latvia)

Ievads

Anti-N-metil-D-aspartāta (anti-NMDA) receptoru limbiskais encefalīts ir smaga neuroautoimūna slimība, kas var izraisīt neatgriezenisku invaliditāti vai pat nāvi.

Kaut slimība tiek uzskatīta par paraneoplastisko sindromu, tomēr bērnu populācijā visbiežāk audzējs netiek pierādīts.

Darba mērķis: Analizēt Latvijas bērnu psihiatrijas praksē pirmreizēja anti-NMDA receptoru limbiskā encefalīta gadījumu.

Gadījuma apraksts:

Meitene, 15 gadus veca tika stacionēta bērnu psihiatrijas klīnikā ar diagnozi katatona šizofrēnija, ar pirmreizējiem polimorfem psihotiskiem traucējumiem. Pacientes māte izmaiņas meitas uzvedībā ievēroja pirms sešiem mēnešiem, kad parādījās uzvedības un kognitīvi traucējumi: emocionāla labilitāte, mazinājās koncentrēšanās spējas, tieksme konfliktēt, pārmērīgi kārtojusi māju, ilgstoši sēdējusi vienā pozā un izteikusi nesaprotamas frāzes. Meitene nebija spējusi atbildēt uz jautājumiem. Nedēļu pirms stacionēšanas māte novērojusi biežu apjukumu, grūtības pildīt uzdoto skolā un mājās.

Slimības gaita: Pacientes stāvoklis stacionēšanas brīdī vidēji smags. Terapijā saņēma diagnozei atbilstošus antipsihotisko līdzekļus, benzodiazepīnus. Terapijas fonā stāvoklis pasliktinājās - kļuva psihomotori uzbudināta. Tiek veikta EEG un MR galvas smadzenēm, organiska patoloģija netiek konstatēta. Stāvoklis stacionārā dinamikā pasliktinās - neēd, nedzer, uzbudinājuma epizodes. Pēc 20 dienām paciente katatonā stāvoklī ar somatiskām komplikācijām pārvesta uz Intensīvās terapijas nodaļu, kur tika pielietota bezrezultatīva elektrokonvulsīvā terapija. Veica diferenciāldiagnozi starp katatono šizofrēniju un autoimūnā limbiskā encefalīta (anti-NMDA) izraisītu katatonu stāvokli. Tika saņemti imunoloģisko analīžu rezultāti, kas apstiprināja autoimūnā limbiskā encefalīta diagnozi. Uzsākta imūnmodulējošā terapija ar rituksimabu.

Pozitīva dinamika pēc divu nedēļu terapijas ar rituksimabu. Prevalēja kognitīvi un psihiski traucējumi. Brīžiem bija vērojamas uzbudinājuma epizodes. Spēja runāt tikai atsevišķus vārdus un daļēji pildīt pavēles. Pēc izrakstīšanās ambulatori 5 mēnešus saņēma terapiju.

Paciente neatceras pusgadu pirms stacionēšanās periodu, slimnīcas periodu, kā arī 5 mēnešu ambulatoro terapijas laiku.

Dinamikā mēnesi pēc izrakstīšanās vērojama uzlabošanās, tomēr saglabājas nespēks, nogurums; uzvedības, kognitīvi traucējumi; selektīvs mutisms, miega traucējumi. Pēc gada meitene atgriezies skolā, sekmes labas. Ikdienas lietas dara pati, tomēr uzvedībā ir parādījušās dīvainības, piemēram, lai māte uz krāna pielīmē lapiņas, kurā pusē ir siltais ūdens un kurā aukstais, ledusskapī saliek jau gatavu ēdienu ar norādēm kas ir kas. Kustību traucējumu nav. Pēc pusotra gada pacientes vispārējais stāvoklis stabils.

Šobrīd vērojama astēnija, koordinācijas traucējumi. Māte stāsta, ka meitene nedaudz mainījies kā personība - kļuvusi kategoriskāka, nepieļauj kompromisus, problēmas attiecībās ar vienaudžiem. Objektīvi attīstās organiski personības traucējumi. Regulāri arī tiek veiktas onkoloģisko marķieru analīzes, bet tās ir negatīvas.