

B4.1

The recombinational anatomy of a mouse chromosome

Kenneth Paigen , Jin P Szatkiewicz, Kathryn Sawyer, Nicole Leahy, Emil D Parvanov, Siemon H S Ng, Joel H Graber, Karl W Broman, Petko M Petkov

Abstract

Among mammals, genetic recombination occurs at highly delimited sites known as recombination hotspots. They are typically 1-2 kb long and vary as much as a 1,000-fold or more in recombination activity. Although much is known about the molecular details of the recombination process itself, the factors determining the location and relative activity of hotspots are poorly understood. To further our understanding, we have collected and mapped the locations of 5,472 crossover events along mouse Chromosome 1 arising in 6,028 meioses of male and female reciprocal F1 hybrids of C57BL/6J and CAST/EiJ mice. Crossovers were mapped to a minimum resolution of 225 kb, and those in the telomere-proximal 24.7 Mb were further mapped to resolve individual hotspots. Recombination rates were evolutionarily conserved on a regional scale, but not at the local level. There was a clear negative-exponential relationship between the relative activity and abundance of hotspot activity classes, such that a small number of the most active hotspots account for the majority of recombination. Females had 1.2x higher overall recombination than males did, although the sex ratio showed considerable regional variation. Locally, entirely sex-specific hotspots were rare. The initiation of recombination at the most active hotspot was regulated independently on the two parental chromatids, and analysis of reciprocal crosses indicated that parental imprinting has subtle effects on recombination rates. It appears that the regulation of mammalian recombination is a complex, dynamic process involving multiple factors reflecting species, sex, individual variation within species, and the properties of individual hotspots.

Сред бозайниците генетичната рекомбинация се случва в силно разграничени места, известни като горещи точки на рекомбинация (хотспотове). Те обикновено са дълги 1-2 kb и варират до 1000 пъти или повече в активността на рекомбинация. Въпреки че се знае много за молекулярните детайли на самия процес на рекомбинация, факторите, определящи местоположението и относителната активност на хотспотове, са слабо разбрани. За по-добро разбиране ние събрахме и картографирахме местоположенията на 5472 кросингоувъри по миша хромозома 1, възникващи в 6028 мейози на мъжки и женски реципрочни F1 хибриди на C57BL/6J и CAST/EiJ миши линии. Кросингоувърите бяха картографирани до минимална разделителна способност от 225 kb, а тези в проксималните 24,7 Mb на теломерите бяха допълнително картографирани до отделни хотспотове. Нивата на рекомбинация са еволюционно запазени в регионален мащаб, но не и на локално ниво. Има ясна отрицателно-експоненциална връзка между относителната активност и броя класове хотспотове по активност, така че малък брой от най-активните хотспотове представляват по-голямата част от рекомбинацията. Женските имат 1,2 пъти по-висока обща рекомбинация от мъжките, въпреки че съотношението между половете показва значителни регионални вариации. На местно ниво хотспотове, изцяло свързани с пола са рядкост. Иницирането на рекомбинация в най-активните хотспотове се регулира независимо от двата родителски хроматида и анализът на реципрочните кръстоски показва, че родителският импринтинг има минимален ефект върху честотата на рекомбинация. Изглежда, че регулирането на рекомбинацията при бозайници е сложен, динамичен процес, включващ множество фактори,

отразяващи вида, пола, индивидуалните вариации в рамките на видовете и свойствата на отделните хотспотове.

B4.2

Trans-regulation of mouse meiotic recombination hotspots by Rcr1

Emil D Parvanov , Siemon H S Ng, Petko M Petkov, Kenneth Paigen

Abstract

Meiotic recombination is required for the orderly segregation of chromosomes during meiosis and for providing genetic diversity among offspring. Among mammals, as well as yeast and higher plants, recombination preferentially occurs at highly delimited chromosomal sites 1-2 kb long known as hotspots. Although considerable progress has been made in understanding the roles various proteins play in carrying out the molecular events of the recombination process, relatively little is understood about the factors controlling the location and relative activity of mammalian recombination hotspots. To search for trans-acting factors controlling the positioning of recombination events, we compared the locations of crossovers arising in an 8-Mb segment of a 100-Mb region of mouse Chromosome 1 (Chr 1) when the longer region was heterozygous C57BL/6J (B6) x CAST/EiJ (CAST) and the remainder of the genome was either similarly heterozygous or entirely homozygous B6. The lack of CAST alleles in the remainder of the genome resulted in profound changes in hotspot activity in both females and males. Recombination activity was lost at several hotspots; new, previously undetected hotspots appeared; and still other hotspots remained unaffected, indicating the presence of distant trans-acting gene(s) whose CAST allele(s) activate or suppress the activity of specific hotspots. Testing the activity of three activated hotspots in sperm samples from individual male progeny of two genetic crosses, we identified a single trans-acting regulator of hotspot activity, designated Rcr1, that is located in a 5.30-Mb interval (11.74-17.04 Mb) on Chr 17. Using an Escherichia coli cloning assay to characterize the molecular products of recombination at two of these hotspots, we found that Rcr1 controls the appearance of both crossover and noncrossover gene conversion events, indicating that it likely controls the sites of the double-strand DNA breaks that initiate the recombination process.

Мейотичната рекомбинация е необходима за правилното разделяне на хромозомите по време на мейозата и за осигуряване на генетично разнообразие при потомството. При бозайниците, както и при дрожди и висши растения, рекомбинацията се осъществява предимно на строго ограничени хромозомни участъци с дължина 1–2 kb, наречени горещи точки (хотспотове). Въпреки значителния напредък в разбирането на ролята на различни протеини в молекулярните процеси на рекомбинацията, факторите, контролиращи местоположението и относителната активност на хотспотове при бозайниците, остават слабо изучени. За да търсим транс-действащи фактори, влияещи на позиционирането на рекомбинационни събития, сравнихме местоположенията на кръстосани събития в 8-Mb сегмент от 100-Mb регион на мишия хромозом 1 (Chr 1), когато продългият регион беше хетерозиготен C57BL/6J (B6) x CAST/EiJ (CAST), а останалата част от генома

беше или аналогично хетерозиготна, или изцяло хомозиготна В6. Липсата на CAST алели в останалата част от генома доведе до значителни промени в активността на горещите точки както при женските, така и при мъжките индивиди. Рекомбинационната активност беше загубена при няколко хотспота, появиха се нови, досега ненаблюдавани, а други останаха незасегнати, което сочи присъствието на далечни транс-действащи гени, чиито CAST алели активират или потискат активността на специфични горещи точки. Чрез изследване на активността на три активирани хотспота в спермени проби от отделни мъжки потомци на два генетични кръстоски, идентифицирахме един транс-действащ регулатор на активността на хотспотовете, наречен Rcr1, който се намира в 5,30-Mb интервал (11,74–17,04 Mb) на Chr 17. Използвайки клонираща система на *Escherichia coli* за характеризиране на молекулярните продукти на рекомбинацията при две от тези горещи точки, установихме, че Rcr1 контролира появата както на кросингоувъри (реципрочна обмяна на ДНК), така и на еднопосочния трансфер на генетична информация (генни конверсии), което показва, че вероятно регулира местата на двойно-верижни скъсвания на ДНК, които инициират процеса на рекомбинация.

B4.3

Prdm9 controls activation of mammalian recombination hotspots

Emil D Parvanov , Petko M Petkov, Kenneth Paigen

Abstract

Mammalian meiotic recombination, which preferentially occurs at specialized sites called hotspots, ensures the orderly segregation of meiotic chromosomes and creates genetic variation among offspring. A locus on mouse chromosome 17, which controls activation of recombination at multiple distant hotspots, has been mapped within a 181-kilobase interval, three of whose genes can be eliminated as candidates. The remaining gene, Prdm9, codes for a zinc finger containing histone H3K4 trimethylase that is expressed in early meiosis and whose deficiency results in sterility in both sexes. *Mus musculus* exhibits five alleles of Prdm9; human populations exhibit two predominant alleles and multiple minor alleles. The identification of Prdm9 as a protein regulating mammalian recombination hotspots initiates molecular studies of this important biological control system.

Мейотичната рекомбинация при бозайниците, която се осъществява предимно в специализирани участъци, наречени горещи точки или хотспотове, осигурява правилното разделяне на мейотичните хромозоми и създава генетично разнообразие при потомството. Локус на миша хромозома 17, който контролира активирането на рекомбинацията при множество отдалечени горещи точки, е картографиран в рамките на интервал от 181 килобази, като три от гените в този интервал могат да бъдат изключени като кандидати. Останалият ген, Prdm9, кодира хистон H3K4 триметилаза, съдържаща цинкови пръсти, която се експресира в ранния стадий на мейоза и чийто дефицит води до безплодие и при двата пола. Видът *Mus musculus* притежава пет алела на Prdm9, докато човешките популации показват два преобладаващи алела и множество второстепенни.

Идентифицирането на Prdm9 като протеин, регулиращ горещите точки на рекомбинация при бозайниците, поставя началото на молекулярни изследвания на тази важна биологична контролна система.

B4.4

The Meiotic Recombination Activator PRDM9 Trimethylates Both H3K36 and H3K4 at Recombination Hotspots In Vivo

Natalie R Powers, Emil D Parvanov, Christopher L Baker, Michael Walker, Petko M Petkov, Kenneth Paigen

Abstract

In many mammals, including humans and mice, the zinc finger histone methyltransferase PRDM9 performs the first step in meiotic recombination by specifying the locations of hotspots, the sites of genetic recombination. PRDM9 binds to DNA at hotspots through its zinc finger domain and activates recombination by trimethylating histone H3K4 on adjacent nucleosomes through its PR/SET domain. Recently, the isolated PR/SET domain of PRDM9 was shown capable of also trimethylating H3K36 in vitro, raising the question of whether this reaction occurs in vivo during meiosis, and if so, what its function might be. Here, we show that full-length PRDM9 does trimethylate H3K36 in vivo in mouse spermatocytes. Levels of H3K4me3 and H3K36me3 are highly correlated at hotspots, but mutually exclusive elsewhere. In vitro, we find that although PRDM9 trimethylates H3K36 much more slowly than it does H3K4, PRDM9 is capable of placing both marks on the same histone molecules. In accord with these results, we also show that PRDM9 can trimethylate both K4 and K36 on the same nucleosomes in vivo, but the ratio of K4me3/K36me3 is much higher for the pair of nucleosomes adjacent to the PRDM9 binding site compared to the next pair further away. Importantly, H3K4me3/H3K36me3-double-positive nucleosomes occur only in regions of recombination: hotspots and the pseudoautosomal (PAR) region of the sex chromosomes. These double-positive nucleosomes are dramatically reduced when PRDM9 is absent, showing that this signature is PRDM9-dependent at hotspots; the residual double-positive nucleosomes most likely come from the PRDM9-independent PAR. These results, together with the fact that PRDM9 is the only known mammalian histone methyltransferase with both H3K4 and H3K36 trimethylation activity, suggest that trimethylation of H3K36 plays an important role in the recombination process. Given the known requirement of H3K36me3 for double strand break repair by homologous recombination in somatic cells, we suggest that it may play the same role in meiosis.

При много бозайници, включително хора и мишки, съдържащата цинкови пръсти хистон метилтрансфераза PRDM9 осигурява първата стъпка в мейотичната рекомбинация, като определя местоположенията на горещите точки (хотспотове) — участъците на генетична рекомбинация. PRDM9 се свързва с ДНК в хотспотове чрез своите цинкови пръсти и активира рекомбинацията чрез триметилиране на хистона H3K4 върху съседни нуклеозоми посредством своя PR/SET домейн. Наскоро беше показано, че изолираният PR/SET домейн на PRDM9 може също да триметилира H3K36 in vitro, което повдига въпроса дали тази реакция се осъществява in vivo по време на мейозата и каква би била нейната функция, ако е така. Тук демонстрираме, че пълната

форма на PRDM9 наистина триметилира H3K36 *in vivo* в миши сперматоцити. Нивата на H3K4me3 и H3K36me3 са силно корелирани в зоните на хотспотове, но взаимно изключващи се на други места. *In vitro* установихме, че макар PRDM9 да триметилира H3K36 много по-бавно в сравнение с H3K4, той е способен да постави и двата маркера върху едни и същи хистоновы молекули. В съответствие с тези резултати, също показваме, че PRDM9 може да триметилира както K4, така и K36 върху едни и същи нуклеозоми *in vivo*, но съотношението K4me3/K36me3 е много по-високо за двойката нуклеозоми, съседни на мястото на свързване на PRDM9, в сравнение със следващата двойка по-далеч. Важно е, че нуклеозомите, двойно положителни за H3K4me3/H3K36me3, се срещат само в региони на рекомбинация: горещите точки и псевдоаутосомния регион (PAR) на половите хромозоми. Тези двойно положителни нуклеозоми са драматично намалени при отсъствие на PRDM9, което показва, че тези модификации са зависими от PRDM9 в хотспотове; присъствието на двойно положителни нуклеозоми в отсъствие на PRDM9 най-вероятно идват от PAR, който е независим от PRDM9. Тези резултати, заедно с факта, че PRDM9 е единствената известна хистон метилтрансфераза при бозайниците, притежаваща активност както за H3K4, така и за H3K36 триметилация, предполагат, че триметилирането на H3K36 играе важна роля в процеса на рекомбинация. Като се има предвид известното изискване за H3K36me3 при поправка на двойноверижни скъсвания чрез хомоложна рекомбинация в соматични клетки, предполагахме, че тази маркировка може да изпълнява същата роля и по време на мейоза.

B4.5

PRDM9 interactions with other proteins provide a link between recombination hotspots and the chromosomal axis in meiosis

Emil D Parvanov, Hui Tian, Timothy Billings, Ruth L Saxl, Catrina Spruce, Rakesh Aithal, Lumir Krejci, Kenneth Paigen, Petko M Petkov

Abstract

In mammals, meiotic recombination occurs at 1- to 2-kb genomic regions termed hotspots, whose positions and activities are determined by PRDM9, a DNA-binding histone methyltransferase. We show that the KRAB domain of PRDM9 forms complexes with additional proteins to allow hotspots to proceed into the next phase of recombination. By a combination of yeast-two hybrid assay, *in vitro* binding, and coimmunoprecipitation from mouse spermatocytes, we identified four proteins that directly interact with PRDM9's KRAB domain, namely CXXC1, EWSR1, EHMT2, and CDYL. These proteins are coexpressed in spermatocytes at the early stages of meiotic prophase I, the limited period when PRDM9 is expressed. We also detected association of PRDM9-bound complexes with the meiotic cohesin REC8 and the synaptonemal complex proteins SYCP3 and SYCP1. Our results suggest a model in which PRDM9-bound hotspot DNA is brought to the chromosomal axis by the action of these proteins, ensuring the proper chromatin and spatial environment for subsequent recombination events.

При бозайниците мейотичната рекомбинация се случва в геномни региони от 1 до 2 kb, наречени горещи точки или още хотспотове, чиито позиции и активност се определят от PRDM9, ДНК-свързваща хистон метилтрансфераза. Ние показваме, че KRAB домейнът на PRDM9 образува комплекси с допълнителни протеини, за да позволи на горещите точки да преминат към следващата фаза на рекомбинация. Чрез комбинация от дрождев дву-хибриден анализ, *in vitro* свързване и коимунопреципитация от миши сперматоцити, ние идентифицирахме четири протеина, които директно взаимодействат с KRAB домейна на PRDM9, а именно CXXC1, EWSR1, EHMT2 и CDYL. Тези протеини се коекспресират в сперматоцитите в ранните етапи на мейотичната профaza I, ограниченият период, когато се експресира PRDM9. Ние също така открихме асоцииране на PRDM9-свързани комплекси с мейотичния кохезин REC8 и синаптонемалните комплексни протеини SYCP3 и SYCP1. Нашите резултати предполагат модел, при който свързаната с PRDM9 ДНК на хотспот се довежда до хромозомната ос чрез действието на тези протеини, осигурявайки правилния хроматин и пространствена среда за последващи събития на рекомбинация.

Г7.1

Ethnopharmacological Approaches for Therapy of Jaundice: Part I.

Tewari D, Mocan A, Parvanov ED, Sah AN, Nabavi SM, Huminiecki L, Ma ZF, Lee YY, Horbańczuk JO, Atanasov AG.

Abstract

Jaundice is a very common symptom especially in the developing countries. It is associated with several hepatic diseases which are still major causes of death. There are many different approaches to jaundice treatment and the growing number of ethnomedicinal studies shows the plant pharmacology as very promising direction. Many medicinal plants are used for the treatment of jaundice, however a comprehensive review on this subject has not been published. The use of medicinal plants in drug discovery is highly emphasized (based on their traditional and safe uses in different folk medicine systems from ancient times). Many sophisticated analytical techniques are emerging in the pharmaceutical field to validate and discover new biologically active chemical entities derived from plants. Here, we aim to classify and categorize medicinal plants relevant for the treatment of jaundice according to their origin, geographical location, and usage. Our search included various databases like Pubmed, ScienceDirect, Google Scholar. Keywords and phrases used for these searches included: "jaundice," "hyperbilirubinemia," "serum glutamate," "bilirubin," "Ayurveda." The first part of the review focuses on the variety of medicinal plant used for the treatment of jaundice (a total of 207 medicinal plants). In the second part, possible mechanisms of action of biologically active secondary metabolites of plants from five families for jaundice treatment are discussed.

Жълтеницата е много често срещан симптом, особено в развиващите се страни. Тя е свързана с няколко чернодробни заболявания, които все още са основни причини за смъртност. Съществуват много различни подходи за лечението на жълтеница, а нарастващият брой етномедицински изследвания сочи растителната фармакология като много перспективно направление. Много лечебни растения се използват за лечение на жълтеница, но все още не е публикуван всеобхватен

преглед на тази тема. Използването на лечебни растения при откриването на нови лекарства се подчертава силно (въз основа на тяхната традиционна и безопасна употреба в различни системи на народната медицина от древни времена). Във фармацевтичната област се появяват все по-сложни аналитични техники за валидиране и откриване на нови биологично активни химични съединения, получени от растения. Тук ние се стремим да класифицираме и категоризираме лечебни растения, подходящи за лечение на жълтеница, според тяхното потекло, географско местоположение и употреба. Нашето търсене включва различни бази данни като Pubmed, ScienceDirect, Google Scholar. Използваните ключови думи и фрази включваха: „жълтеница“, „хипербилирубинемия“, „серумен глутамат“, „билирубин“, „Аюрведа“. Първата част на прегледа се фокусира върху разнообразието от лечебни растения, използвани за лечение на жълтеница (общо 207 лечебни растения). Във втората част се обсъждат възможните механизми на действие на биологично активните вторични метаболити на растения от пет семейства за лечение на жълтеница.

Г7.2

Ethnopharmacological Approaches for Therapy of Jaundice: Part II. Highly Used Plant Species from Acanthaceae, Euphorbiaceae, Asteraceae, Combretaceae, and Fabaceae Families.

Tewari D, Mocan A, Parvanov ED, Sah AN, Nabavi SM, Huminiecki L, Ma ZF, Lee YY, Horbańczuk JO, Atanasov AG.

Abstract

In many developing countries, jaundice is the common symptom of hepatic diseases which are a major cause of mortality. The use of natural product-based therapies is very popular for such hepatic disorders. A great number of medicinal plants have been utilized for this purpose and some facilitated the discovery of active compounds which helped the development of new synthetic drugs against jaundice. However, more epidemiological studies and clinical trials are required for the practical implementation of the plant pharmacotherapy of jaundice. The focus of this second part of our review is on several of the most prominent plants used against jaundice identified in the analysis performed in the first part of the review viz. *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees, *Silybum marianum* (L.) Gaertn., *Terminalia chebula* Retz., *Glycyrrhiza glabra* L. and some species of genus *Phyllanthus*. Furthermore, we discuss their physiological effects, biologically active ingredients, and the potential mechanisms of action. Some of the most important active ingredients were silybin (also recommended by German commission), phyllanthin and andrographolide, whose action leads to bilirubin reduction and normalization of the levels of relevant serum enzymes indicative for the pathophysiological status of the liver.

В много развиващи се страни жълтеницата е често срещан симптом на чернодробни заболявания, които са основна причина за смъртност. Използването на терапии, базирани на природни продукти, е много популярно при такива чернодробни разстройства. Голям брой лечебни растения са използвани за тази цел, а някои от тях са спомогнали за откриването на активни съединения, които са допринесли за разработването на нови синтетични лекарства срещу жълтеница. Въпреки това, са необходими още епидемиологични изследвания и клинични изпитания за практическото прилагане на растителната фармакотерапия при жълтеница.

Фокусът на втората част на нашия преглед е върху някои от най-известните растения, използвани срещу жълтеница, идентифицирани в анализа, проведен в първата част на изследването, а именно: *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees, *Silybum marianum* (L.) Gaertn., *Terminalia chebula* Retz., *Glycyrrhiza glabra* L. и някои видове от рода *Phyllanthus*. Освен това, разглеждаме техните физиологични ефекти, биологично активни съставки и потенциални механизми на действие. Някои от най-важните активни вещества са силибин (препоръчван и от Немската комисия), филантин и андрографолид, чието действие води до намаляване на билирубина и нормализиране на нивата на свързаните серумни ензими, които показват патологичното състояние на черния дроб.

Г7.3

Ethnopharmacological Applications Targeting Alcohol Abuse: Overview and Outlook.

Singh L, Joshi T, Tewari D, Echeverría J, Mocan A, Sah AN, Parvanov E, Tzvetkov NT, Ma ZF, Lee YY, Poznański P, Huminiecki L, Sacharczuk M, Jóźwik A, Horbańczuk JO, Feder-Kubis J, Atanasov AG.

Abstract

Excessive alcohol consumption is the cause of several diseases and thus is of a major concern for society. Worldwide alcohol consumption has increased by many folds over the past decades. This urgently calls for intervention and relapse counteract measures. Modern pharmacological solutions induce complete alcohol self-restraint and prevent relapse, but they have many side effects. Natural products are most promising as they cause fewer adverse effects. Here we discuss in detail the medicinal plants used in various traditional/folklore medicine systems for targeting alcohol abuse. We also comprehensively describe preclinical and clinical studies done on some of these plants along with the possible mechanisms of action.

Прекалената консумация на алкохол е причина за редица заболявания и следователно представлява сериозен проблем за обществото. В световен мащаб употребата на алкохол се е увеличила многократно през последните десетилетия. Това налага спешни мерки за интервенция и противодействие на рецидиви. Съвременните фармакологични решения предизвикват пълна въздържаност от алкохол и предотвратяват рецидиви, но имат множество странични ефекти. Природните продукти са много обещаващи, тъй като причиняват по-малко нежелани реакции. В тази статия подробно разглеждаме лечебните растения, използвани в различни традиционни/народомедицински системи за борба със злоупотребата с алкохол. Също така предоставяме изчерпателна информация за доклинични и клинични изследвания, проведени върху някои от тези растения, заедно с възможните механизми на действие.

Г7.4

Molecular Mechanisms Underlying Hepatocellular Carcinoma Induction by Aberrant NRF2 Activation-Mediated Transcription Networks: Interaction of NRF2-KEAP1 Controls the Fate of Hepatocarcinogenesis.

Haque E, Karim MR, Salam Teeli A, Śmiech M, Leszczynski P, Winiarczyk D, Parvanov ED, Atanasov AG, Taniguchi H.

Abstract

NF-E2-related factor 2 (NRF2) is a basic leucine zipper transcription factor, a master regulator of redox homeostasis regulating a variety of genes for antioxidant and detoxification enzymes. NRF2 was, therefore, initially thought to protect the liver from oxidative stress. Recent studies, however, have revealed that mutations in NRF2 cause aberrant accumulation of NRF2 in the nucleus and exert the upregulation of NRF2 target genes. Moreover, among all molecular changes in hepatocellular carcinoma (HCC), NRF2 activation has been revealed as a more prominent pathway contributing to the progression of precancerous lesions to malignancy. Nevertheless, how its activation leads to poor prognosis in HCC patients remains unclear. In this review, we provide an overview of how aberrant activation of NRF2 triggers HCC development. We also summarize the emerging roles of other NRF family members in liver cancer development.

NF-E2-свързаният фактор 2 (NRF2) е основен лейцинов ципър транскрипционен фактор, главен регулатор на редокс хомеостазата, който контролира множество гени, свързани с антиоксидантни и детоксикиращи ензими. Първоначално се смяташе, че NRF2 предпазва черния дроб от оксидативен стрес.

Последни изследвания обаче разкриха, че мутации в NRF2 предизвикват аномална акумулация на NRF2 в ядрото и свръхрегулация на неговите целеви гени. Освен това, сред всички молекулярни промени при хепатоцелуларен карцином (HCC), активацията на NRF2 се оказва по-значим път, допринасящ за прогресията на предракови лезии в злокачествени форми.

Въпреки това, механизмът, чрез който активацията на NRF2 води до лош прогноз при пациенти с HCC, остава неясен. В този преглед представяме общ анализ на това как аномалната активация на NRF2 предизвиква развитие на HCC. Също така обобщаваме нарастващата роля на други членове от семейството NRF в развитието на чернодобен рак.

Г7.5

Medical and Health-Related Misinformation on Social Media: Bibliometric Study of the Scientific Literature.

Yeung AWK, Tosevska A, Klager E, Eibensteiner F, Tsagkaris C, Parvanov ED, Nawaz FA, Völkl Kernstock S, Schaden E, Kletecka-Pulker M, Willschke H, Atanasov AG.

Abstract

Background: Social media has been extensively used for the communication of health-related information and consecutively for the potential spread of medical misinformation. Conventional systematic reviews have been published on this topic to identify original articles and to summarize their methodological approaches and themes. A bibliometric study could complement their findings, for

instance, by evaluating the geographical distribution of the publications and determining if they were well cited and disseminated in high-impact journals.

Objective: The aim of this study was to perform a bibliometric analysis of the current literature to discover the prevalent trends and topics related to medical misinformation on social media.

Methods: The Web of Science Core Collection electronic database was accessed to identify relevant papers with the following search string: ALL=(misinformati* OR "wrong informati*" OR disinformati* OR "misleading informati*" OR "fake news*") AND ALL=(medic* OR illness* OR disease* OR health* OR pharma* OR drug* OR therap*) AND ALL=("social media*" OR Facebook* OR Twitter* OR Instagram* OR YouTube* OR Weibo* OR Whatsapp* OR Reddit* OR TikTok* OR WeChat*). Full records were exported to a bibliometric software, VOSviewer, to link bibliographic information with citation data. Term and keyword maps were created to illustrate recurring terms and keywords.

Results: Based on an analysis of 529 papers on medical and health-related misinformation on social media, we found that the most popularly investigated social media platforms were Twitter (n=90), YouTube (n=67), and Facebook (n=57). Articles targeting these 3 platforms had higher citations per paper (>13.7) than articles covering other social media platforms (Instagram, Weibo, WhatsApp, Reddit, and WeChat; citations per paper <8.7). Moreover, social media platform-specific papers accounted for 44.1% (233/529) of all identified publications. Investigations on these platforms had different foci. Twitter-based research explored cyberchondria and hypochondriasis, YouTube-based research explored tobacco smoking, and Facebook-based research studied vaccine hesitancy related to autism. COVID-19 was a common topic investigated across all platforms. Overall, the United States contributed to half of all identified papers, and 80% of the top 10 most productive institutions were based in this country. The identified papers were mostly published in journals of the categories public environmental and occupational health, communication, health care sciences services, medical informatics, and medicine general internal, with the top journal being the Journal of Medical Internet Research.

Conclusions: There is a significant platform-specific topic preference for social media investigations on medical misinformation. With a large population of internet users from China, it may be reasonably expected that Weibo, WeChat, and TikTok (and its Chinese version Douyin) would be more investigated in future studies. Currently, these platforms present research gaps that leave their usage and information dissemination warranting further evaluation. Future studies should also include social platforms targeting non-English users to provide a wider global perspective.

Въведение: Социалните мрежи се използват масово за разпространение на здравна информация, а следователно и за потенциалното разпространяване на медицинска дезинформация. Публикувани са редица систематични прегледи по темата, целящи идентифициране на оригинални изследвания и обобщаване на методите им и фокусни теми. Библиометричното изследване може да допълни тези находки, например, чрез оценка на географското разпределение на публикациите и определяне дали те са добре цитирани и публикувани в списания с висок импакт фактор.

Цел: Целта на настоящото изследване беше да се извърши библиометричен анализ на съвременната литература, за да се идентифицират преобладаващите тенденции и теми, свързани с медицинската дезинформация в социалните мрежи.

Методи: За идентифициране на релевантни статии беше използвана електронната база данни Web of Science Core Collection със следната търсеща стринг:

ALL=(misinformati* OR "wrong informati*" OR disinformati* OR "misleading informati*" OR "fake news*") AND ALL=(medic* OR illness* OR disease* OR health* OR pharma* OR drug* OR therap*) AND ALL=("social media*" OR Facebook* OR Twitter* OR Instagram* OR YouTube* OR Weibo* OR Whatsapp* OR Reddit* OR TikTok* OR WeChat*).

Пълните записи бяха експортирани в библиометричния софтуер VOSviewer за свързване на библиографската информация с данни за цитиране. Бяха създадени терминни и ключови думи карти, илюстриращи повтарящи се термини и ключови думи.

Резултати: На базата на анализ на 529 статии относно медицинска и здравна дезинформация в социалните мрежи установихме, че най-изследваните платформи бяха Twitter (n=90), YouTube (n=67) и Facebook (n=57). Статиите, фокусирани върху тези три платформи, имаха по-висок брой цитирания на статия (>13.7) в сравнение с тези за други платформи (Instagram, Weibo, WhatsApp, Reddit и WeChat; <8.7 цитирания на статия). Освен това, 44.1% (233/529) от всички идентифицирани публикации бяха специфични за определени социални мрежи.

Изследванията върху различните платформи имаха различни фокуси:

Twitter – изследване на киберхондрия и хипохондрия

YouTube – изследване на тютюнопушенето

Facebook – изследване на ваксиналната нерешителност, свързана с аутизъм

COVID-19 беше обща тема за всички платформи.

САЩ допринесоха с 50% от всички публикации, като 80% от топ 10 най-продуктивни институции бяха базирани там. Публикациите най-често се появяваха в списания от категориите:

обществено здраве и трудова медицина

комуникации

здравни науки и услуги

медицинска информатика

обща вътрешна медицина

Най-издаваното списание беше Journal of Medical Internet Research.

Заключения: Съществува ясна платформено-специфична предпочитаност при изследванията на медицинска дезинформация в социалните мрежи. С оглед на огромната потребителска база от Китай, може да се очаква Weibo, WeChat и TikTok (и неговата китайска версия Douyin) да бъдат по-изследвани в бъдеще. В момента тези платформи представят липсващи изследователски области, които изискват по-задълбочен анализ. Бъдещите изследвания биха могли да включат и платформи, насочени към неанглоезични потребители, за да се осигури по-глобална перспектива.

Research on Digital Technology Use in Cardiology: Bibliometric Analysis.

Yeung AWK, Kulnik ST, Parvanov ED, Fassl A, Eibensteiner F, Völkl-Kernstock S, Kletecka-Pulker M, Crutzen R, Gutenberg J, Höppchen I, Niebauer J, Smeddinck JD, Willschke H, Atanasov AG.

Abstract

Background: Digital technology uses in cardiology have become a popular research focus in recent years. However, there has been no published bibliometric report that analyzed the corresponding academic literature in order to derive key publishing trends and characteristics of this scientific area.

Objective: We used a bibliometric approach to identify and analyze the academic literature on digital technology uses in cardiology, and to unveil popular research topics, key authors, institutions, countries, and journals. We further captured the cardiovascular conditions and diagnostic tools most commonly investigated within this field.

Methods: The Web of Science electronic database was queried to identify relevant papers on digital technology uses in cardiology. Publication and citation data were acquired directly from the database. Complete bibliographic data were exported to VOSviewer, a dedicated bibliometric software package, and related to the semantic content of titles, abstracts, and keywords. A term map was constructed for findings visualization.

Results: The analysis was based on data from 12,529 papers. Of the top 5 most productive institutions, 4 were based in the United States. The United States was the most productive country (4224/12,529, 33.7%), followed by United Kingdom (1136/12,529, 9.1%), Germany (1067/12,529, 8.5%), China (682/12,529, 5.4%), and Italy (622/12,529, 5.0%). Cardiovascular diseases that had been frequently investigated included hypertension (152/12,529, 1.2%), atrial fibrillation (122/12,529, 1.0%), atherosclerosis (116/12,529, 0.9%), heart failure (106/12,529, 0.8%), and arterial stiffness (80/12,529, 0.6%). Recurring modalities were electrocardiography (170/12,529, 1.4%), angiography (127/12,529, 1.0%), echocardiography (127/12,529, 1.0%), digital subtraction angiography (111/12,529, 0.9%), and photoplethysmography (80/12,529, 0.6%). For a literature subset on smartphone apps and wearable devices, the Journal of Medical Internet Research (20/632, 3.2%) and other JMIR portfolio journals (51/632, 8.0%) were the major publishing venues.

Conclusions: Digital technology uses in cardiology target physicians, patients, and the general public. Their functions range from assisting diagnosis, recording cardiovascular parameters, and patient education, to teaching laypersons about cardiopulmonary resuscitation. This field already has had a great impact in health care, and we anticipate continued growth.

Въведение: Използването на дигитални технологии в кардиологията се превърна в популярен фокус на изследвания през последните години. Въпреки това, все още няма публикувани библиометрични анализи на съответната академична литература, които да разкрият основните тенденции и характеристики в тази научна област.

Цел: Използвахме библиометричен подход, за да идентифицираме и анализираме академичната литература за приложението на дигитални технологии в кардиологията, като разкрихме популярни изследователски теми, ключови автори, институции, държави и списания. Допълнително определихме най-изследваните сърдечно-съдови заболявания и диагностични инструменти в тази област.

Методи: За идентифициране на релевантни публикации беше използвана електронната база данни Web of Science. Данните за публикациите и цитиранията бяха извлечени директно от базата. Пълните библиографски данни бяха експортирани в специализирания библиометричен софтуер VOSviewer и свързани със семантичното съдържание на заглавия, резюмета и ключови думи. За визуализация на резултатите беше създадена терминологична карта.

Резултати: Анализът включваше данни от 12 529 публикации. Сред топ 5 най-продуктивни институции, 4 бяха базирани в САЩ. Най-активна държава беше САЩ (4224/12 529, 33,7%), последвана от Великобритания (1136/12 529, 9,1%), Германия (1067/12 529, 8,5%), Китай (682/12 529, 5,4%) и Италия (622/12 529, 5,0%).

Най-изследваните сърдечно-съдови заболявания включваха:

Хипертония (152/12 529, 1,2%)

Предсърдечна фибрилация (122/12 529, 1,0%)

Атеросклероза (116/12 529, 0,9%)

Сърдечна недостатъчност (106/12 529, 0,8%)

Артериална твърдост (80/12 529, 0,6%)

Често използваните диагностични методи бяха:

Електрокардиография (170/12 529, 1,4%)

Ангиография (127/12 529, 1,0%)

Ехокардиография (127/12 529, 1,0%)

Цифрова субтракционна ангиография (111/12 529, 0,9%)

Фотоплетизмография (80/12 529, 0,6%)

За подмножеството литература, фокусирана върху смартфон приложения и носими устройства, основните издателски места бяха Journal of Medical Internet Research (20/632, 3,2%) и други списания от портфолиото на JMIR (51/632, 8,0%).

Заключения: Приложението на дигитални технологии в кардиологията е насочено към лекари, пациенти и широката общественост. Тези технологии имат разнообразни функции – от подпомагане на диагностиката и запис на сърдечно-съдови параметри, до образованието на

пациенти и обучението на граждани за кардиопулмонална реанимация. Тази област вече има значително въздействие върху здравеопазването, и очакваме продължаващ растеж в бъдеще.

Г7.7

COVID-19 Rapid Antigen Tests: Bibliometric Analysis of the Scientific Literature.

Yeung AWK, Parvanov ED, Nawaz FA, Rayan RA, Kletecka-Pulker M, Willschke H, Atanasov AG.

As the COVID-19 pandemic continues to disrupt health systems worldwide, conducting Rapid Antigen Testing (RAT) at specified intervals has become an essential part of many people's lives around the world. We identified and analyzed the academic literature on COVID-19 RAT. The Web of Science electronic database was queried on 6 July 2022 to find relevant publications. Publication and citation data were retrieved directly from the database. VOSviewer, a bibliometric software, was then used to relate these data to the semantic content from the titles, abstracts, and keywords. The analysis was based on data from 1000 publications. The most productive authors were from Japan and the United States, led by Dr. Koji Nakamura from Japan (n = 10, 1.0%). The most academically productive countries were in the North America, Europe and Asia, led by the United States of America (n = 266, 26.6%). Sensitivity (n = 32, 3.2%) and specificity (n = 23, 2.3%) were among the most frequently recurring author keywords. Regarding sampling methods, "saliva" (n = 54, 5.4%) was mentioned more frequently than "nasal swab" (n = 32, 3.2%) and "nasopharyngeal swab" (n = 22, 2.2%). Recurring scenarios that required RAT were identified: emergency department, healthcare worker, mass screening, airport, traveler, and workplace. Our bibliometric analysis revealed that COVID-19 RAT has been utilized in a range of studies. RAT results were cross-checked with RT-PCR tests for sensitivity and specificity. These results are consistent with comparable exchanges of methods, results or discussions among laboratorians, authors, institutions and publishers in the involved countries of the world.

Въведение: С продължаването на COVID-19 пандемията и нейното разрушително въздействие върху здравните системи по целия свят, провеждането на бързи антигенни тестове (RAT) на определени интервали се превърна в ежедневна практика за милиони хора по света.

Методи: Идентифицирахме и анализирахме академичната литература, свързана с COVID-19 RAT. На 6 юли 2022 г. извършихме търсене в електронната база данни Web of Science за намиране на релевантни публикации. Данните за публикациите и цитиранията бяха извлечени директно от базата. След това използвахме библиометричния софтуер VOSviewer, за да свържем тези данни със семантичното съдържание на заглавията, резюметата и ключовите думи.

Резултати: Анализът включваше данни от 1000 публикации. Най-продуктивните автори бяха от Япония и САЩ, начело с д-р Коджи Накамура от Япония (n = 10, 1.0%). Най-активните в академичен план държави бяха разположени в Северна Америка, Европа и Азия, като САЩ водеше с (n = 266, 26.6%).

Сред най-често срещаните ключови думи на авторите бяха:

Чувствителност (n = 32, 3.2%)

Специфичност (n = 23, 2.3%)

По отношение на методите за вземане на проби:

Слюнка (n = 54, 5.4%) беше споменавана по-често от

Назофарингеален тампон (n = 32, 3.2%) и

Назофарингеален тампон (n = 22, 2.2%)

Често срещани ситуации, изискващи RAT, включваха:

Неотложна помощ

Медицински работници

Масови скринингове

Летища

Пътници

Работно място

Заклучение: Нашият библиометричен анализ разкри, че COVID-19 RAT е бил използван в широк спектър от изследвания. Резултатите от RAT са били сравнявани с RT-PCR тестове за определяне на чувствителност и специфичност. Тези резултати са в съответствие със сравними обмени на методи, резултати или дискусии между лаборатории, автори, институции и издатели в засегнатите страни по света.

Г7.8

Patent landscape review of non-invasive medical sensors for continuous monitoring of blood pressure and their validation in critical care practice.

Litvinova O, Bilir A, Parvanov ED, Niebauer J, Kletecka-Pulker M, Kimberger O, Atanasov AG, Willschke H.

Abstract

Objectives

Continuous non-invasive monitoring of blood pressure is one of the main factors in ensuring the safety of the patient's condition in anesthesiology, intensive care, surgery, and other areas of medicine. The purpose of this work was to analyze the current patent situation and identify directions and trends in the application of non-invasive medical sensors for continuous blood pressure monitoring, with a focus on clinical experience in critical care and validation thereof.

Materials and methods

The research results reflect data collected up to September 30, 2022. Patent databases, Google Scholar, the Lens database, Pubmed, Scopus databases were used to search for patent and clinical information.

Results

An analysis of the patent landscape indicates a significant increase in interest in the development of non-invasive devices for continuous blood pressure monitoring and their implementation in medical practice, especially in the last 10 years. The key players in the intellectual property market are the following companies: Cnsystems Medizintechnik; Sotera Wireless INC; Tensys Medical INC; Healthstats Int Pte LTD; Edwards Lifesciences Corp, among others. Systematization of data from validation and clinical studies in critical care practice on patients with various pathological conditions and ages, including children and newborns, revealed that a number of non-invasive medical sensor technologies are quite accurate and comparable to the “gold standard” continuous invasive blood pressure monitoring. They are approved by the FDA for medical applications and certified according to ISO 81060-2, ISO 81060-3, and ISO/TS 81060-5. Unregistered and uncertified medical sensors require further clinical trials.

Conclusion

Non-invasive medical sensors for continuous blood pressure monitoring do not replace, but complement, existing methods of regular blood pressure measurement, and it is expected to see more of these technologies broadly implemented in the practice in the near future.

Цели

Неинвазивният мониторинг на кръвното налягане в реално време е един от основните фактори за гарантиране на безопасността на пациента в анестезиологията, интензивното лечение, хирургията и други области на медицината. Целта на настоящата работа беше да се анализира патентната ситуация и да се идентифицират насоките и тенденциите в приложението на неинвазивни медицински сензори за непрекъснат мониторинг на кръвното налягане, с фокус върху клиничния опит в критичните състояния и неговата валидация.

Материали и методи

Резултатите от изследването отразяват данни, събрани до 30 септември 2022 г. За търсене на патентна и клинична информация бяха използвани патентни бази данни, Google Scholar, базата данни Lens, Pubmed и Scopus.

Резултати

Анализът на патентния пейзаж показва значително увеличение на интереса към разработването на неинвазивни устройства за непрекъснат мониторинг на кръвното налягане и тяхното внедряване в медицинската практика, особено през последните 10 години. Ключови играчи на пазара на интелектуална собственост са следните компании: Cnsystems Medizintechnik, Sotera Wireless INC, Tensys Medical INC, Healthstats Int Pte LTD, Edwards Lifesciences Corp и други.

Систематизирането на данни от валидационни и клинични изследвания в практиката на интензивното лечение при пациенти с различни патологични състояния и възрасти, включително деца и новородени, разкри, че редица технологии с неинвазивни медицински сензори са доста точни и сравними с „златния стандарт“ на инвазивния мониторинг на кръвното налягане. Те са одобрени от FDA за медицински приложения и сертифицирани съгласно ISO 81060-2, ISO 81060-3 и ISO/TS 81060-5. Нерегистрираните и несертифицирани медицински сензори изискват допълнителни клинични изследвания.

Заклучение

Неинвазивните медицински сензори за непрекъснат мониторинг на кръвното налягане не заменят, а допълват съществуващите методи за редовно измерване на кръвното налягане. Очаква се тези технологии да бъдат все по-широко внедрени в практиката в близко бъдеще.

Г7.9

Public interest in different types of masks and its relationship with pandemic and policy measures during the COVID-19 pandemic: a study using Google Trends data.

Yeung AWK, Parvanov ED, Horbańczuk JO, Kletecka-Pulker M, Kimberger O, Willschke H, Atanasov AG.

Abstract

Google Trends data have been used to investigate various themes on online information seeking. It was unclear if the population from different parts of the world shared the same amount of attention to different mask types during the COVID-19 pandemic. This study aimed to reveal which types of masks were frequently searched by the public in different countries, and evaluated if public attention to masks could be related to mandatory policy, stringency of the policy, and transmission rate of COVID-19. By referring to an open dataset hosted at the online database Our World in Data, the 10 countries with the highest total number of COVID-19 cases as of 9th of February 2022 were identified. For each of these countries, the weekly new cases per million population, reproduction rate (of COVID-19), stringency index, and face covering policy score were computed from the raw daily data. Google Trends were queried to extract the relative search volume (RSV) for different types of masks from each of these countries. Results found that Google searches for N95 masks were predominant in India, whereas surgical masks were predominant in Russia, FFP2 masks were predominant in Spain, and cloth masks were predominant in both France and United Kingdom. The United States, Brazil, Germany, and Turkey had two predominant types of mask. The online searching behavior for masks markedly varied across countries. For most of the surveyed countries, the online searching for masks peaked during the first wave of COVID-19 pandemic before the government implemented mandatory mask wearing. The search for masks positively correlated with the government response stringency index but not with the COVID-19 reproduction rate or the new cases per million.

Данните от Google Trends са използвани за изследване на различни аспекти от онлайн търсенето на информация. Не беше ясно дали населението от различни части на света е отделяло еднакво внимание към различните видове маски по време на COVID-19 пандемията.

Целта на това проучване беше да установи кои видове маски са били най-търсени от обществеността в различни държави и да оцени дали вниманието към маските е свързано с задължителните мерки, строгостта на политиките и степента на разпространение на COVID-19.

Методи:

Чрез справка с отворен набор от данни, хостван в онлайн базата Our World in Data, бяха идентифицирани 10-те държави с най-висок общ брой случаи на COVID-19 към 9 февруари 2022 г. За всяка от тези държави бяха изчислени:

седмичните нови случаи на милион население,

коэффициентът на възпроизвеждане (R-число) на COVID-19,

индексът на строгост на мерките,

оценката на политиката за носене на маски.

Чрез Google Trends беше извлечен относителният обем на търсене (RSV) за различни видове маски във всяка от тези държави.

Резултати:

N95 маските бяха най-търсени в Индия,

хирургическите маски доминираха в Русия,

FFP2 маските бяха най-популярни в Испания,

платнените маски бяха водещи както във Франция, така и във Великобритания.

В САЩ, Бразилия, Германия и Турция се наблюдаваха два преобладаващи типа маски.

Онлайн търсенето на маски значително се различаваше между държавите. В повечето от изследваните страни то достигна пик по време на първата вълна от пандемията, преди въвеждането на задължителното носене на маски.

Статистическият анализ показва, че търсенето на маски е положително свързано с индекса на строгост на мерките, но не корелира с коефициента на разпространение на COVID-19 или броя на новите случаи на милион жители.

Заклучение:

Предпочитанията към различни видове маски варират значително в глобален мащаб, което подчертава влиянието на културни, регулаторни и информационни фактори. Резултатите показват, че строгите мерки стимулират общественото търсене на защитни средства, докато динамиката на заразата не е определящ фактор.

Г7.10

Patent analysis of digital sensors for continuous glucose monitoring.

Litvinova O, Eitenberger M, Bilir A, Yeung AWK, Parvanov ED, Mohana Sundaram A, Horbańczuk JO, Atanasov AG, Willschke H.

Abstract

The high need for optimal diabetes management among an ever-increasing number of patients dictates the development and implementation of new digital sensors for continuous glucose monitoring. The

purpose of this work is to systematize the global patenting trends of digital sensors for continuous glucose monitoring and analyze their effectiveness in controlling the treatment of diabetes patients of different ages and risk groups. The Lens database was used to build the patent landscape of sensors for continuous glucose monitoring. Retrospective analysis showed that the patenting of sensors for continuous glucose monitoring had positive trend over the analyzed period (2000–2022). Leading development companies are Dexcom Inc., Abbott Diabetes Care Inc., Medtronic Minimed Inc., Roche Diabetes Care Inc., Roche Diagnostics Operations Inc., Roche Diabetes Care GmbH, and Ascensia Diabetes Care Holdings Ag, among others. Since 2006, a new approach has emerged where digital sensors are used for continuous glucose monitoring, and smartphones act as receivers for the data. Additionally, telemedicine communication is employed to facilitate this process. This opens up new opportunities for assessing the glycemic profile (glycemic curve information, quantitative assessment of the duration and amplitude of glucose fluctuations, and so on), which may contribute to improved diabetes management. A number of digital sensors for minimally invasive glucose monitoring are patented, have received FDA approval, and have been on the market for over 10 years. Their effectiveness in the clinic has been proven, and advantages and disadvantages have been clarified. Digital sensors offer a non-invasive option for monitoring blood glucose levels, providing an alternative to traditional invasive methods. This is particularly useful for patients with diabetes who require frequent monitoring, including before and after meals, during and after exercise, and in other scenarios where glucose levels can fluctuate. However, non-invasive glucose measurements can also benefit patients without diabetes, such as those following a dietary treatment plan, pregnant women, and individuals during fasting periods like Ramadan. The availability of non-invasive monitoring is especially valuable for patients in high-risk groups and across different age ranges. New world trends have been identified in the patenting of digital sensors for non-invasive glucose monitoring in interstitial skin fluid, saliva, sweat, tear fluid, and exhaled air. A number of non-invasive devices have received the CE mark approval, which confirms that the items meet European health, safety, and environmental protection standards (TensorTip Combo-Glucometer, Cnoga Medical Ltd.; SugarBEAT, Nemauro Medical; GlucoTrack, GlucoTrack Inc.), but are not FDA-approved yet. The above-mentioned sensors have characteristics that make them popular in the treatment of diabetes: they do not require implantation, do not cause an organism reaction to a foreign body, and are convenient to use. In the EU, in order to increase clinical safety and the level of transparency about medical devices, manufacturers must obtain certificates in accordance with Regulation (EU) 2017/745, taking into account the transition period. The development of systems, which include digital sensors for continuous glucose monitoring, mobile applications, and web platforms for professional analysis of glycemic control and implementation of unified glycemic assessment principles in mobile healthcare, represent promising approaches for controlling glycaemia in patients.

Високата потребност от оптимално управление на диабета при постоянно нарастващ брой пациенти налага разработването и внедряването на нови цифрови сензори за непрекъснат мониторинг на глюкозата. Целта на настоящата работа е да систематизира глобалните тенденции в патентоването на цифрови сензори за непрекъснат мониторинг на глюкозата и да анализира тяхната ефективност при контрола на лечението на пациенти с диабет от различни възрастови групи и рискове.

Материали и методи:

За изграждане на патентния ландшафт на сензорите за непрекъснат мониторинг на глюкозата беше използвана базата данни **Lens**. Ретроспективният анализ показа, че патентоването на такива сензори има **положителна тенденция** през анализирания период (2000–2022 г.).

Резултати:

Водещите компании в разработката са **Dexcom Inc., Abbott Diabetes Care Inc., Medtronic Minimed Inc., Roche Diabetes Care Inc., Roche Diagnostics Operations Inc., Roche Diabetes Care GmbH и Ascensia Diabetes Care Holdings Ag**. От 2006 г. се появява нов подход, при който:

- цифровите сензори се използват за непрекъснат мониторинг на глюкозата,
- смартфоните функционират като приемници на данните,
- телемедицинската комуникация улеснява процеса.

Това отваря нови възможности за оценка на гликемичния профил (информация за гликемичната крива, количествена оценка на продължителността и амплитудата на колебанията на глюкозата и др.), което може да допринесе за по-добро управление на диабета.

Клинични аспекти:

- Ред **миниинвазивни цифрови сензори** са патентовани, одобрени от **FDA** и са на пазара над 10 години.
- Ефективността им в клиничната практика е доказана, като са установени предимства и недостатъци.
- **Неинвазивните** цифрови сензори предлагат алтернатива на традиционните инвазивни методи, което е особено полезно за:
 - пациенти с диабет, изискващи чест мониторинг (преди и след хранене, по време и след физическа активност),
 - лица без диабет (например при диетичен режим, бременни жени, или по време на пост като Рамадан).

Нови световни тенденции включват патентоване на цифрови сензори за неинвазивен мониторинг на глюкозата в:

- интерстициална течност на кожата,
- слюнка,
- пот,
- сълзна течност,
- издишания въздух.

Някои неинвазивни устройства вече са получили **CE маркировка** (например *TensorTip Combo-Glucometer, Cnoga Medical Ltd.; SugarBEAT, Nemauro Medical; GlucoTrack, GlucoTrack Inc.*), но все още нямат одобрение от FDA. Тези сензори са популярни поради:

- липса на нужда от имплантиране,
- отсъствие на реакция на организма към чуждо тяло,
- удобство при употреба.

Регулаторни изисквания:

В ЕС производителите трябва да получат сертификати съгласно **Регламент (ЕС) 2017/745**, като се вземе предвид преходният период, за да се повиши клиничната безопасност и прозрачността за медицинските устройства.

Перспективи:

Развитието на системи, включващи:

- цифрови сензори за непрекъснат мониторинг на глюкозата,
- мобилни приложения,
- уеб платформи за професионален анализ на гликемичния контрол, представлява обещаващ подход за управление на гликемията при пациенти в условията на мобилното здравеопазване.