

N. Zaitseva, O. Ustinova



CLINICAL

RIASSUNTO

Secondo i recenti dati epidemiologici e tossicologici, i bambini che vivono in scarse condizioni igienico-sanitarie presentano deviazioni dalla norma nello sviluppo fisico, come anomalie morfologiche e malattie croniche del Sistema nervoso centrale e degli Apparati respiratorio, cardio-vascolare, muscolo-scheletrico, endocrino e digestivo. Tra le sostanze di origine industriale, un ruolo importante è riservato ai metalli che si accumulano nei tessuti e negli organi. Gli effetti tossici sono dovuti al tipo di metallo, sua concentrazione, concomitanza con altri fattori patologici e stato generale di salute (reattività immunitaria, ipersensibilità, etc.).

Lo studio è stato condotto su 236 bambini sofferenti di asma lieve (Gruppo sperimentale) residenti in aree prossime ad impianti metallurgici.

La composizione dell'aria, considerando la percentuale di Manganese, Cromo, Piombo e Nichel, è risultata avere valori ai limiti superiori della norma.

Il Gruppo di controllo, omogeneo per età, sesso e area abitativa, era costituito da 41 bambini.

A scopo terapeutico, per la riduzione ematica delle concentrazioni dei metalli tossici considerati, sono stati testati 4 enteroadsorbenti, prescritti per 2 settimane consecutive di terapia: Enterosgel[®], Polysorb[™], Polyphepan e Carbone attivo.

- Enterosgel[®] - test ematici. Diminuzione rispetto alla *baseline*: Mn = 12%; Ni = 64%; Pb = 20%; Cr = 56%.

Polysorb[™] - test ematici. Diminuzione rispetto alla *baseline*: Mn = 24%; Ni = 65%; Pb = 20%; Cr = 66%.

- Polyphepan - test ematici. Diminuzione rispetto alla *baseline*: Mn = 0%; Ni = 51%; Pb = 12%; Cr = 61%.

- Carbone attivo - test ematici. Diminuzione rispetto alla *baseline*: Mn = 0%; Ni = 69%; Pb = 10%; Cr = 44%.

Dai dati si rileva che l'utilizzo di Enterosgel[®] e di Polysorb[™] consente di ottenere, nell'arco di 2 settimane consecutive di terapia, la riduzione significativa rispetto ai controlli delle quantità di Cr e di Ni (56-66%) e di Mn e Pb (12-24%) nel sangue di bambini asmatici che vivono in condizioni igienico-sanitarie precarie.

PAROLE CHIAVE ENTEROADSORBENTI, ENTEROSGEL[®], MANGANESE, NICHEL, PIOMBO, CROMO, INQUINAMENTO

SUMMARY: According to recent epidemiological and toxicological data, children living in poor sanitary conditions develop abnormal physical characteristics, such as morphological

UTILIZZO DEGLI ENTEROADSORBENTI IN BAMBINI ASMATICI CHE VIVONO IN CONDIZIONI SANITARIE PRECARI

ENTEROSORBENTS THERAPY IN CHILDREN WITH ASTHMA LIVING IN POOR SANITARY CONDITIONS

Lo stato di salute generale della popolazione residente nelle aree industrializzate è determinata prevalentemente dal livello delle condizioni igienico-sanitarie.

Questa correlazione è osservabile soprattutto nei bambini.

abnormalities and chronic diseases of the Central Nervous System and the respiratory, cardiovascular, musculoskeletal, endocrine and digestive Systems.

Among the substances of industrial origin, an important role is played by metals that accumulate in the tissues and organs. The toxic effects are due to the type of metal, its concentration, the concurrence of other pathological factors and the general health conditions (immune reactivity, hypersensitivity, etc.).

The study was conducted on 236 children suffering from mild asthma (experimental Group) living in areas close to metallurgical plants. The composition of the air - concerning the percentage of manganese, chrome, lead and nickel - was found to have values at the upper limits of standard.

The control Group, homogeneous for age, gender and residential area, consisted of 41 children. In order to reduce the blood concentrations of the considered toxic metals, 4 enterosorbents

I recenti dati degli studi epidemiologici e clinici a nostra disposizione dimostrano che i bambini che vivono in condizioni igienico-sanitarie precarie presentano deviazioni variabili rispetto lo standard nello sviluppo fisico (*mis-match* relativi alla somatometria, fisio-

were tested and prescribed for 2 consecutive weeks of therapy: Enterosgel[®], Polysorb[™], Polyphepan, and activated charcoal.

- Enterosgel[®] - blood tests. Decrease from baseline: Mn = 12%; Ni = 64%; Pb = 20%; Cr = 56%.

- Polysorb[™] - blood tests. Decrease from baseline: Mn = 24%; Ni = 65%; Pb = 20%; Cr = 66%.

- Polyphepan - blood tests. Decrease from baseline: Mn = 0%; Ni = 51%; Pb = 12%; Cr = 61%.

- Activated charcoal - blood tests. Decrease from baseline: Mn = 0%; Ni = 69%; Pb = 10%; Cr = 44%.

Data reveal that the use of Enterosgel[®] and Polysorb[™] for 2 consecutive weeks allows to obtain a significant reduction - compared to the controls - of the amount of Cr and Ni (56-66%) and Mn and Pb (12-24%) in the blood of asthmatic children living in poor sanitary conditions.

KEY WORDS: ENTEROSORBENTS, ENTEROSGEL[®], MANGANESE, NICKEL, LEAD, CHROME, POLLUTION

Metallo	Gruppo sperimentale	Gruppo di controllo	Valori standard di riferimento (N. Tits 2003)	p1	p2	p3
MANGANESE Mn	0.025±0.001	0.027±0.001	0.0109±0.0006	<0.01	<0.01	0.99
NICHEL Ni	0.43±0.16	0.45±0.12	0.08-0.12	<0.01	<0.01	0.96
PIOMBO Pb	0.145±0.001	0.141±0.001	0.1	<0.01	<0.01	0.99
CROMO Cr	0.041±0.003	0.045±0.001	0.007-0.028	<0.01	<0.01	0.99

TAB. 1

Presenza dei metalli pesanti nel sangue dei bambini dei 2 Gruppi prima del trattamento, mg/dm³ (M ± m).
p1 – significatività delle differenze tra i valori del Gruppo sperimentale ed il valore di riferimento.
p2 – significatività delle differenze tra i valori del Gruppo di controllo ed il valore di riferimento.
p3 – significatività del Gruppo sperimentale ed il Gruppo di controllo.

metria, morfologia, indicatori di età e di sesso, dissincronia nei tempi di formazione dei caratteri sessuali secondari, ecc.), maggior prevalenza di anomalie morfologiche e funzionali e malattie croniche del Sistema nervoso centrale e degli Apparati/Sistemi respiratorio, cardio-vascolare, muscolo-scheletrico, endocrino e digestivo.

Tra le sostanze tossiche di origine industriale che ingenerano problemi sanitari, un ruolo importante è riservato ai **metalli pesanti**.

Entrando nell'organismo attraverso l'alimentazione o le Vie respiratorie, i metalli vengono eliminati più lentamente rispetto ai composti organici, subiscono biotrasformazioni e possono accumularsi negli organi e nei tessuti, il che influenza i parametri di salute della popolazione.

La gamma degli effetti tossici provocati dai metalli a livello molecolare, cellulare, tissutale e sistemico è in gran parte determinata da fattori quali: 1) la concentrazione negli organi e nei tessuti; 2) la combinazione con altri fattori patologici; 3) il precedente stato di salute del bambino; 4) la sua reattività immunitaria; 5) la presenza di ipersensibilità geneticamente determinate.

– Attualmente sono noti i meccanismi patogenetici relativi al ruolo dei metalli nello sviluppo di malattie allergiche dell'Apparato respiratorio e cutaneo, di

malattie endocrine, malattie del Sistema muscolo-scheletrico, del Tratto gastrointestinale, del Sistema cardiovascolare e del Sistema nervoso.

► Uno dei metodi di cura delle patologie associate all'effetto dei fattori chimici è la cosiddetta **"terapia di eliminazione"**, tra cui l'uso più diffusamente accettato di **adsorbenti intestinali** (enteroadsorbenti).

Di particolare importanza è la terapia di eliminazione nella cura dei pazienti allergici associata alla presenza di sostanze chimico-tossiche di origine industriale (ad esempio i metalli pesanti). I metalli pesanti provocano effetti sensibilizzanti e tossici nell'organismo.

Individuare l'adsorbente intestinale più efficace e sicuro per la prassi pediatrica rappresenta – pertanto – una questione di primaria importanza.

– Lo scopo di questa ricerca è quello di effettuare la valutazione comparativa dell'efficacia della terapia di eliminazione utilizzando enteroadsorbenti diversi nei bambini sofferenti di asma che vivono in ambienti inquinati da metalli.

Obiettivi della ricerca:

- 1) Definire i parametri dell'effetto di eliminazione da parte di adsorbenti intestinali per metalli (Manganese, Cromo, Piombo e Nichel);
- 2) Valutare in modo comparativo l'efficacia degli enteroadsorbenti testati.

PAZIENTI E METODI

Lo studio è stato condotto su **236 bambini** (Gruppo sperimentale) sofferenti di **asma lieve** e non affetti da patologie concomitanti di organi dell'Apparato gastrointestinale, residenti in un'area geografica prossima ad impianti metallurgici.

– L'aria del territorio di residenza dei bambini è risultata contenere quantità superiori ai limiti consentiti secondo gli standard russi (PEL): **Manganese** fino a 2.19 PEL, **Cromo** fino a 1.1 PEL, **Piombo** fino a 3-5 PEL, **Nichel** fino a 1.1 PEL.

Tutti i bambini erano di età compresa tra 7 e 12 anni (9,3 ± 1,5).

Il Gruppo di controllo era costituito da 41 bambini con asma bronchiale lieve senza concomitanti patologie organiche del Tratto gastrointestinale.

L'età dei bambini del Gruppo di controllo (9,8 ± 1,1 anni) e la distribuzione per sesso erano simili a quelle del Gruppo sperimentale (p = 0,4-0,9); anche l'area abitativa era la stessa. Non si sono rilevate differenze significative relative allo *status* socio-economico delle famiglie dei bambini oggetto di studio (p = 0,1-0,8).

Oltre agli esami clinici e funzionali standard sec. l'*International Consensus on Asthma* - 2011, nei bambini di entrambi i Gruppi sono state effettuate le analisi ematiche relative a Manganese, Nichel, Piombo e Cromo.

Le analisi sono state eseguite al T0 e subito dopo il trattamento di eliminazione (15 giorni di terapia).

Gli studi chimici ed analitici sono stati effettuati mediante spettrofotometria ad assorbimento atomico [spettrofotometro Aanalist - Perkin Elmer (USA)] e spettrofotometria di massa con plasma ad accoppiamento induttivo-ISP-MS - Agilent 7500cx (USA) sec. le Linee Guida (MUK 4.1.2104-06; 4.1.2105-06; 4.1.2106-06; 4.1.2773-10).

In entrambi i Gruppi la terapia specifica dell'asma bronchiale è stata effettuata secondo le Linee guida dell'*Inter-*

national Consensus on Asthma - 2011. I bambini del Gruppo sperimentale sono stati trattati con 4 differenti enteroadsorbenti ai dosaggi consigliati per un periodo compreso tra 1 e 14 giorni in aggiunta alla terapia specifica.

Durante lo studio sono stati utilizzati:

- Enteroadsorbente a base di Silicio biologico **Enterosgel**[®] (68 bambini);
- Enteroadsorbente a base di Silicio **Polysorb**[™] (56 bambini);
- Enteroadsorbente a base di lignina **Polyphepan** (54 bambini);
- Adsorbente a base di **carbone attivo** (58 bambini).

RISULTATI

Dai valori delle emioanalisi è stato individuato che il contenuto ematico di Manganese (0.025 ± 0.001 mg/dm³), Cromo (0.041 ± 0.003 mg/dm³), Nichel (0.43 ± 0.16 mg/dm³) e Piombo (0.145 ± 0.001 mg/dm³) nel Gruppo sperimentale non presentava differenze statisticamente significative rispetto a quello del Gruppo di controllo (Manganese 0.027 ± 0.001 mg/dm³, $p = 0.99$; Cromo 0.045 ± 0.001 mg/dm³, $p = 0.99$;

Nichel 0.45 ± 0.12 mg/dm³, $p = 0.96$; Piombo 0.141 ± 0.001 mg/dm³, $p = 0.99$), ma che erano comunque **molto superiori** rispetto ai valori standard di riferimento (Manganese 0.0109 mg/dm³; $p < 0.01$; Cromo 0.028 mg/dm³; $p < 0.01$; Nichel 0.12 mg/dm³; $p < 0.01$; Piombo 0.1 mg/dm³; $p < 0, 01$) (TAB. 1).

Il trattamento di base dell'asma bronchiale nei bambini del Gruppo di controllo non ha modificato in modo sostanziale il valore ematico dei metalli. Al giorno 15 di trattamento il livello di Manganese era 0.024 ± 0.001 mg/dm³ (inizialmente 0.027 ± 0.001 mg/dm³, $p = 0.89$); di Cromo 0.042 ± 0.001 mg/dm³ (inizialmente 0.045 ± 0.001 mg/dm³, $p = 0.86$); di Nichel 0.046 ± 0.09 mg/dm³ (inizialmente 0.45 ± 0.12 mg/dm³, $p = 0.99$); di Piombo 0.138 ± 0.001 mg/dm³ (inizialmente 0.141 ± 0.001 mg/dm³, $p = 0.93$).

In tutti i casi, il contenuto di ciascun metallo testato a livello ematico è rimasto superiore ai livelli standard di riferimento in modo significativo ($p < 0.01$). Nel Gruppo sperimentale l'uso combinato del trattamento specifico dell'asma bronchiale e degli enteroadsor-

benti ha contribuito, in 15 gg, a **ridurre in modo significativo** il valore ematico dei metalli oggetto di studio (TAB. 2).

– Grazie all'utilizzo di **Enterosgel**[®] il contenuto di **Manganese** nel sangue è diminuito, rispetto alla *baseline*, del **12%** e ha raggiunto un valore di 0.022 ± 0.004 mg/dm³ ($p = 0.81$), sebbene non sia stato raggiunto il valore limite di riferimento ($p = 0.04$); il contenuto di **Nichel** è diminuito del **64%** (0.156 ± 0.021 mg/dm³, $p = 0.03$), prossimo al livello di riferimento ($p = 0.05$); il livello di **Piombo** è diminuito del **20%** ed ha raggiunto un valore di 0.116 ± 0.008 mg/dm³ ($p = 0.05$), non differente dal valore di riferimento ($p = 0.62$); il contenuto di **Cromo**, al completamento della terapia di eliminazione, era di 0.018 ± 0.004 mg/dm³, il **56%** al di sotto della *baseline* ($p = 0.03$) e non vi è stata alcuna differenza significativa rispetto al valore di riferimento ($p = 0.84$).

– Nei bambini trattati con **Polysorb**[™] il contenuto di **Manganese** nel sangue è diminuito del **24%** per raggiungere 0.019 ± 0.003 mg/dm³ ($p = 0.04$), ma si è mantenuto al di sopra del valore di

Enteroadsorbenti	MANGANESE		NICHEL		PIOMBO		CROMO		p1	p2	p3	p4
	Valore ematico prima della terapia di eliminazione											
	0.025±0.001		0.43±0.16		0.145±0.001		0.041±0.003					
	Valore ematico al termine delle terapie di eliminazione % di diminuzione rispetto alla <i>baseline</i>											
Valore	%	Valore	%	Valore	%	Valore	%					
Enterosgel [®]	0.022±0.004	12	0.156±0.021	64	0.116±0.008	20	0.018±0.004	56	0.04	0.05	0.62	0.84
Polysorb [™]	0.019±0.003	24	0.151±0.022	65	0.116±0.013	20	0.014±0.002	66	0.03	0.05	0.62	0.51
Polyphepan	0.025±0.003	0	0.212±0.023	51	0.127±0.011	12	0.016±0.006	61	0.01	0.03	0.04	0.72
Carbone attivo	0.026±0.002	0	0.135±0.011	69	0.130±0.009	10	0.023±0.009	44	0.01	0.05	0.04	0.76
Valori di riferimento (N.Tits, 2003)	0.0109±0.0006		0.08-0.12		0.1		0.007-0.028					

TAB. 2

Presenza dei metalli pesanti nel sangue dei bambini del Gruppo sperimentale dopo la terapia con enteroadsorbenti, mg/dm³ (M ± m).

p1 – significatività delle differenze di Manganese ematico al termine della terapia di eliminazione rispetto ai valori di riferimento.

p2 – significatività delle differenze di Nichel ematico al termine della terapia di eliminazione rispetto ai valori di riferimento.

p3 – significatività delle differenze di Piombo ematico al termine della terapia di eliminazione rispetto ai valori di riferimento.

p4 – significatività delle differenze di Cromo ematico al termine della terapia di eliminazione rispetto ai valori di riferimento.

riferimento ($p = 0.03$); il **Nichel** è diminuito del **65%** ($0.151 \pm 0.021 \text{ mg/dm}^3$, $p = 0.02$), prossimo al valore di riferimento ($p = 0.05$); il **Piombo** è diminuito del **20%**, raggiungendo un valore di $0.116 \pm 0.013 \text{ mg/dm}^3$ ($p = 0.05$), non diverso dal valore di riferimento ($p = 0.62$); il contenuto di **Cromo**, al momento del completamento della terapia di eliminazione, era di $0.014 \pm 0.002 \text{ mg/dm}^3$, il **66%** inferiore rispetto alla *baseline* ($p = 0.02$) e non vi è stata alcuna differenza significativa rispetto al valore di riferimento ($p = 0.51$).

– Nei bambini trattati con **Polyphepan** il contenuto di **Manganese** nel sangue non è variato ed era pari a $0.025 \pm 0.003 \text{ mg/dm}^3$ ($p = 0.99$); il contenuto di **Nichel** è diminuito, rispetto alla *baseline*, del **51%** ($0.212 \pm 0.023 \text{ mg/dm}^3$, $p = 0.04$), ma è rimasto sopra il valore di riferimento ($p = 0.03$); il livello di **Piombo** è diminuito solo del **12%**, con valore pari a $0.127 \pm 0.011 \text{ mg/dm}^3$ ($p = 0.66$), ed era più alto del livello di riferimento ($p = 0.04$); il contenuto di **Cromo** al termine della terapia di eliminazione è diminuito del **61%** ($0.016 \pm 0.006 \text{ mg/dm}^3$, $p = 0.04$) e non presentava differenza sostanziale rispetto al valore di riferimento ($p = 0.72$).

– Nel Gruppo trattato con **carbone attivo** il valore ematico di **Manganese** al termine della terapia non è variato ed era di $0.026 \pm 0.002 \text{ mg/dm}^3$ ($p = 0.99$); il contenuto di **Nichel** è diminuito rispetto alla *baseline* del **69%** ($0.135 \pm 0.011 \text{ mg/dm}^3$, $p = 0.03$) ed era prossimo al valore di riferimento ($p = 0.056$); il livello di **Piombo** è diminuito solamente del **10%**, pari a $0.130 \pm 0.009 \text{ mg/dm}^3$ ($p = 0.06$) ed era al di sopra del livello di riferimento ($p = 0.04$); il contenuto di **Cromo** al termine della terapia di eliminazione è risultato diminuito del **44%** ($0.023 \pm 0.009 \text{ mg/dm}^3$, $p = 0.02$) senza differenza significativa rispetto al valore di riferimento ($p = 0.76$).

► Complessivamente i risultati del nostro studio hanno dimostrato che gli effetti dell'eliminazione di Manganese, Nichel, Piombo e Cromo con **Entero-**

sgel® e **Polysorb™** sono superiori di **1.3** volte rispetto ai risultati Polyphapan e dal carbone attivo.

Le percentuali più basse di eliminazione, utilizzando gli enteroadsorbenti studiati, sono ascrivibili al Piombo (dal 10 al 20%) e al Manganese (da 0 al 24%), mentre l'eliminazione del Nichel e del Cromo ha raggiunto percentuali comprese tra 44% e 69%.

L'utilizzo di Enterosgel® e di Polysorb™ consente di ottenere una riduzione significativa dei livelli ematici di Cromo e di Nichel (56-66%) ed una riduzione del 12-24% del livello di Manganese e di Piombo in 15 giorni di trattamento, a sostegno dell'efficacia della terapia d'eliminazione nei bambini sofferenti di asma bronchiale. ■

Bibliografia essenziale

1. Баранов А.А., Щеплягина Л.А. Фундаментальные и прикладные проблемы педиатрии на современном этапе // Росс. пед. журн. - 2005. - №3. - С.4-8.
2. Бухарин О. В., Зверев А. Ф., Карташова О. Л., Киргизова С. Б. Прогнозирование развития болезней органов дыхания у детей, проживающих на техногенно загрязненных территориях // Гигиена и санитария. - 2010. - № 6. - С. 76.
3. Гончаренко А.В., Гончаренко М.С. Механизмы повреждающего действия токсических концентраций марганца на клеточном и субклеточном уровнях // pISSN 2225-5486, eISSN 2226-9010, Biological Bulletin.- 2012.- №2.- С. 47-57.
4. Горобец П.Ю., Ильченко И.Н., Ляпунов С.М., Шугаева Е.Н. Распространенность экологически зависимых нарушений нервно-психического развития у детей в возрасте 4-7 лет при хроническом воздействии тяжелых металлов в малых дозах // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. - 2005. - № 1. - С. 14-20.
5. Забродский П. Ф., Мандыч В. Г. Иммунотоксикология ксенобиотиков: Монография. Саратов, СВИБХБ, 2007. - 420 с.
6. Зайцева Н.В. Гигиенические аспекты нарушения здоровья детей при воздействии химических факторов среды обитания /Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Аминова А.И.// Пермь, Книжный формат, 2011. - 489 с.
7. Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В., Пустовалова О.В. Гигиена детей и подростков: здоровье подрастающего поколения – здоровье нации // Санитарный врач. - 2012. - №2. - С. 13 - 15.
8. Методы защиты человека от воздействия приоритетных поллютантов: учебно-метод. пособие / Е.Г.Лебедева, Н.В.Шарапова, О.А.Свиридов, Е.Г.Ревкова, З.А.Ветеркова., С.И.Красиков – Оренбург: Оренб. гос. ин-т менеджмента, 2011. – 141с.
9. Онищенко Г.Г. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических факторов / Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцева, М.А. Землянова; под

ред. Г.Г. Онищенко. – Пермь: Книжный формат. – 2011. – С. 177-179.

10. Парахонский А. П. Медицинские аспекты взаимодействия человека с окружающей средой/ А.П. Парахонский // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 7 – С. 220-222.
11. Сетко А.Г. Факторы формирующие здоровье детского населения, проживающего на урбанизированных территориях, и оценка риска их воздействия / А.Г.Сетко, Г.И.Очнева, И.М.Сетко // Вестник ОГУ.- Приложение: Биология и медицина. - 2005 г. - № 5. - С. 104-106.
12. Ступаков Г.П. Методологические основы диагностики и коррекции дозозологических форм экологически обусловленных изменений в организме человека // Гигиена и санитария. – 2001. – № 5. – С. 12-16.
13. Яцына И.В., Коновалова Т. А., Коротева Е.Н., Красавина Е.К., Антошина Л.И., Кострюков А.В. Эпидемиология, факторы риска и современные аспекты профилактики аллергических заболеваний населения промышленного центра // Вестник Российской АМН. - 2005. - №3. - С. 36-39.
14. Toxicological profile for manganese, US, 2008; U.S. department of health and human services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry, OEHHA, 2008.
15. Zaitseva N., Ustinova O., Aminova A. – Cerebral blood circulation diagnostics in children exposed to industrial toxicants. International Journal of collaborative research on internal medicine & public health. 2012; N.5, vol. 4.P. 645-651.

Su **Enterosgel®** vedi anche Kamenskaya O.V. et Al. – Efficacia di Enterosgel® nell'enteroadsorbimento. La Med. Biol., 2012/2; 31-37. → www.medibio.it

Riferimento bibliografico

ZAITSEVA N., USTINOVA O. – Utilizzo degli enteroadsorbenti in bambini asmatici che vivono in condizioni sanitarie precarie
La Med. Biol., 2013/4; 21-24.

primo autore

Prof. Nina V. Zaitseva, PhD, DSc

– Direttore del *Department of Human Ecology and Health Safety*, Perm State University – Federazione Russa

– Direttore del *Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies*. Centro Federale per la ricerca di tecnologie mediche del *risk management* della Salute Pubblica.

Perm, Federazione Russa.