

Проблеми екології та медицини

Том 24 N 5-6 2020

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 1997 році

Виходить 1 раз на 2 місяці

Зміст

ІНФОДЕМІОЛОГІЯ

PATTERNS IN GOOGLE TRENDS TERMS REPORTING RHINITIS AND ALTERNARIA SEASON IN UKRAINE

Kaidashev I., Morokhovets H., Rodinkova V., Bilous O., DuBuske L. M., Bousquet J. 3

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

APPLICATION OF PIOGLITAZONE IN THE COMPREHENSIVE TREATMENT OF PSORIATIC PATIENTS WITH CONCOMITANT ALIMENTARY OBESITY

Yemchenko Ya.O., Ishcheikin K.Ye., Kaidashev I.P. 7

ФЕНОТИПОВИЙ ПОРТРЕТ ЕСЕНЦІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ЯК ІНСТРУМЕНТ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЇЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ У ЧОЛОВІКІВ НОСІЇВ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА КАРДІОТРОФІНА-1

Матохнюк М.О., Пашкова Ю.П., Жебель В.М. 11

ENGLISH VERSION: PHENOTYPIC PORTRAIT OF ESSENTIAL HYPERTENSION AS A TOOL TO INCREASE THE EFFICIENCY OF ITS DIAGNOSIS AND PROGRESSION IN MEN WITH POLYMORPHIC VARIANTS OF THE CARDIOTROPIN-1 GENE

Matokhniuk M.O., Pashkova I.P., Zhebel V. M. 14

POSSIBILITIES OF ELECTRO-PHOTONIC EMISSION ANALYSIS IN THE REPRESENTATION OF SYSTEM INFORMATION ENERGY PROCESSES OF THE HUMAN ORGANISM

Nevoit G.V. 17

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ІНТЕНСИВНІСТЬ СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ У КРОВІ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ФТОРИДУ НАТРІУ

Колісник І.Л. 21

INTENSITY OF NITRIC OXIDE SYNTHESIS IN THE BLOOD OF RATS UNDER THE INFLUENCE OF SODIUM FLUORIDE

Kolisnyk I.L. 25

СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ

HEDGING STRATEGIES IN THE ENGLISH ACADEMIC DISCOURSE

Lysanets Yu., Bieliaieva O., Purdenko T., Ostrovska L., Morokhovets H. 29

БЕЗПЕРЕРВНИЙ ПРОФЕСІЙНИЙ РОЗВИТОК – СТАВЛЕННЯ ЛІКАРІВ

Михайленко В. Л., Літвак А. І., 32

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ АВТОРІВ..... 39

INFORMATION FOR AUTHORS..... 40

ІНФОДЕМІОЛОГІЯ

© Kaidashev I., Morokhovets H., Rodinkova V., Bilous O., DuBuske L. M., Bousquet J.

УДК 616.211–002(477)

DOI <https://doi.org/10.31718/mep.2020.24.5-6.01>

PATTERNS IN GOOGLE TRENDS TERMS REPORTING RHINITIS AND ALTERNARIA SEASON IN UKRAINE

Kaidashev I.¹, Morokhovets H.¹, Rodinkova V.², Bilous O.², DuBuske L. M.³, Bousquet J.^{4,5,6}

¹ Ukrainian Medical Stomatological Academy, Department of Internal Medicine No.3 with Phthysiology, Research Department, Poltava, Ukraine

² National Pirogov Memorial Medical University, Pharmacy Department, Vinnytsya, Ukraine

³ Immunology Research Institute of New England, USA

⁴ University Hospital, Montpellier, France

⁵ MACVIA-France, Fondation partenariale FMC VIA-LR, Montpellier, France

⁶ VIMA. INSERM U 1168, VIMA : Ageing and chronic diseases, Epidemiological and public health approaches, Villejuif, Université Versailles St-Quentin-en-Yvelines, UMR-S 1168, Montigny le Bretonneux, France and Euforea, Brussels, Belgium

This article presents a literary review on the issue of using the innovative Web-based surveillance tools provided by Google Trends (GT) in order to determine the precise onset of the mold spore season. Mold allergy is a considerable trigger for the development of widespread respiratory disorders – allergic rhinitis and asthma, chronic obstructive pulmonary diseases, etc. The study aimed to examine the seasonality of GT queries in Ukraine with Alternaria pollen counts. Spores of the genus Alternaria belong to one of the most prevailing constituents of the air in all regions of the world. They form infectious inoculum of numerous plant species as well as severe inhaled allergies. A precise definition of the mold spore season onset is crucial to confirm the mold allergy diagnosis and to develop personalized treatment for patients with allergic rhinitis and asthma. The most comprehensive approach is the development of a pan-European sentinel network, which combines all these strategies. GT may be a useful tool in the differentiation of the mold spore seasons, especially when they overlap as in the case of Ambrosia. Four terms "running nose", "tears", "dyspnea", and "cough" (in Cyrillic equivalents) are required in Ukraine to account for Alternaria spore exposure. The combination of GT tools with spore counts may be used in large-scale epidemiological studies. The development of a pan-European sentinel network for allergic diseases has raised the problem of translating the Google search terms into different European languages. GT analysis is a tool to improve and tailor our communication with patients and the general public along with building our sentinel network languages. Our data can be used as a successful tool for allergy patients to prevent or minimize exposure during the mold spore season.

Ключові слова: Alternaria, Google Trends, алергія, алергічний риніт, астма.

У статті представлено літературний огляд проблеми використання інноваційних інструментів веб-спостереження, зокрема Google Trends (GT), з метою визначення точного початку сезону спор цвілі. Алергія на цвіль є значним пусковим механізмом розвитку поширених респіраторних розладів – алергічного риніту та астми, хронічного обструктивного захворювання легень тощо. Метою дослідження було вивчення сезонності запитів GT в Україні з кількістю спор Alternaria. Спори роду Alternaria – найпоширеніша складова повітря у всіх регіонах світу, що утворюють інфекційний посівний матеріал численних видів рослин, а також спричиняють важку інгаляційну алергію. Точне визначення настання сезону спор цвілі є вирішальним для підтвердження діагнозу алергії на цвіль та розробки персоналізованого лікування для пацієнтів з алергічним ринітом та астмою. Найбільш комплексним підходом є розвиток загальноєвропейської мережі моніторингу, яка поєднує всі ці стратегії. GT може бути корисним інструментом для диференціації сезонів спор Alternaria, особливо коли вони співпадають з сезоном цвітіння амброзії. Чотири терміни "нежить", "сльози", "задишка" та "кашель" (кирилицею) слід використовувати в Україні для пояснення впливу спор Alternaria. Поєднання запитів GT з кількістю спор може бути використано в масштабних

*To cite this English version: Igor Kaidashev, Halyna Morokhovets, Viktoriia Rodinkova, Olena Bilous, Lawrence M. DuBuske, Jean Bousquet. Patterns in Google Trends Terms Reporting Rhinitis and Alternaria Season in Ukraine. // The Medical and ecological problems. – 2020. - Vol 24, № 5-6. - P. 3-6.

епідеміологічних дослідженнях. Розвиток загальноєвропейської сигнальної мережі моніторингу алергічних захворювань зумовлює проблему перекладу пошукових термінів різними європейськими мовами. Отримані результати можна використовувати як ефективний інструмент запобігання або мінімізації впливу алергену на пацієнтів під час сезону *Alternaria*.

Keywords: *Alternaria*, Google Trends, allergy, allergic rhinitis, asthma.

Introduction

Alternaria alternata is a risk factor for developing asthma. Alt a 1, which has been described as the major allergen in *A. alternata*, shows a good correlation with *A. alternata* spores only when they have germinated [1]. Several studies have found that there is a noticeable correlation between the severity of allergic diseases and the proteolytic activity of *Alternaria* extracts. The activation of airway epithelial cells with fungus *Alternaria* enhances lung eosinophilia, peribronchial infiltration, and epithelial mucus production, which are typical symptoms in asthma. It is for this reason that research into the structure and properties of mold allergens should be continued, as new knowledge in this area would make it possible to improve the biochemical quality of the tests and vaccines widely available in the pharmaceutical industry [2].

GT may be a useful tool in the differentiation of the pollen seasons, especially when they overlap as in the case of *Artemisia/Ambrosia*. Three terms, "allergy," "hay fever," and "ragweed" (in Cyrillic equivalents), are required in Ukraine to account for ragweed pollen exposure. The combination of GT tools with pollen counts may be used in large-scale epidemiological studies. The combination of GT tools with pollen counts may be used in large-scale epidemiological studies [3, 5]. GT analysis is a tool to improve and tailor our communication with patients and the general public along with building our sentinel network languages [10].

Patients with monovalent IgE allergies to molds are at a higher risk for asthma than patients with other allergies. Their asthma is often more intense and less controlled as compared to that of patients with other types of allergies [4]. Patients with allergy to molds have a clinically milder type of AR; however, they have a significantly greater predisposition for bronchial asthma. The value of FeNO did not correlate with any type of allergen, but it was significantly higher in patients with monovalent allergy to molds [7]. The study further adds to the existing knowledge on the clinical behavior of the allergic phenotype of COPD by demonstrating fungal sensitization due to other, non-*Aspergillus* fungi such as *A. alternata*, *S. commune* and *Rhizopus* spp. Therefore, it would be prudent to monitor fungus sensitized COPD patients for clinical worsening or development of allergic bronchopulmonary mycoses [8]. Severe asthma with fungal sensitization is characterized by the early onset of the disease and high serum levels of interleukin-33. Multiple fungal sensitization is associated with poor asthma control [16].

Spores of the genus *Alternaria* belong to one of the most prevailing constituents of the air in all regions of the world. They form infectious inoculum of numerous plant species as well as severe inhaled allergies [14].

The most common form of non-invasive fungal sinusitis is the so-called fungus ball. AFRS is more likely to occur in warm, moist climates that favor the growth of fungi [6]. Prolonged exposure to *Alternaria* thus induces symptoms closer to those associated with dust mite or dander allergy than to those triggered by pollen, although the latter may contribute to the severity of the allergic response [9]. Exposure and sensitivity to ubiquitous airborne fungi such as *Alternaria alternata* have long been implicated in the development, onset, and exacerbation of chronic allergic airway disorders [11]. The most intense exposure to *A. alternata* allergens is likely to occur outdoors; however, *Alternaria* and other allergenic fungi can colonize in indoor environments and thereby increase the fungal aeroallergen exposure levels. A consequence of human exposure to fungal aeroallergens, sensitization to *A. alternata*, has been unequivocally associated with increased asthma severity [12]. Fungal allergy is clearly linked to a subset of chronic rhinosinusitis (CRS) known as allergic fungal rhinosinusitis (AFRS). This condition represents an intense allergic response against colonizing fungi giving rise to the formation of allergic (eosinophilic) mucin, mucostasis, and sinus opacification [13]. *Cladosporium* is the most frequently detected airborne mold, whereas *Alternaria* is the most prevalent with regard to the sensitization rate. Patients' symptoms score significantly correlated to spore concentrations [14]. The fungus pattern often shows a pronounced seasonal periodicity and with fluctuations related to meteorological conditions. In hypersensitive patients, *Alternaria* spores can induce decreases in respiratory functions and development of allergic symptoms between May and September, being especially more influential in August [15].

Objectives. The study aimed to examine the seasonality of GT queries in Ukraine with *Alternaria* pollen counts.

Methods. We used GT to search Google queries concerning mold allergy: "allergy", "running nose", "mold", "asthma", "tears" and "cough". The Cyrillic terms in Ukrainian and Russian were used. Pollen collection for 2009-2017 was conducted using volumetric methods. Average daily temperatures were obtained from the website <http://gismeteo.ua>. Correlations were studied by using Pearson and Spearman tests.

Results. The *Alternaria* spore season typically started at the end of August and the beginning of September.

The mold spore season started with a concentration of spores of 25 m^{-3} . A maximal peak of *Alternaria* spores was up to 500 m^{-3} during the observation period. The termination of the autumn season was at the end of October (Figure 1).

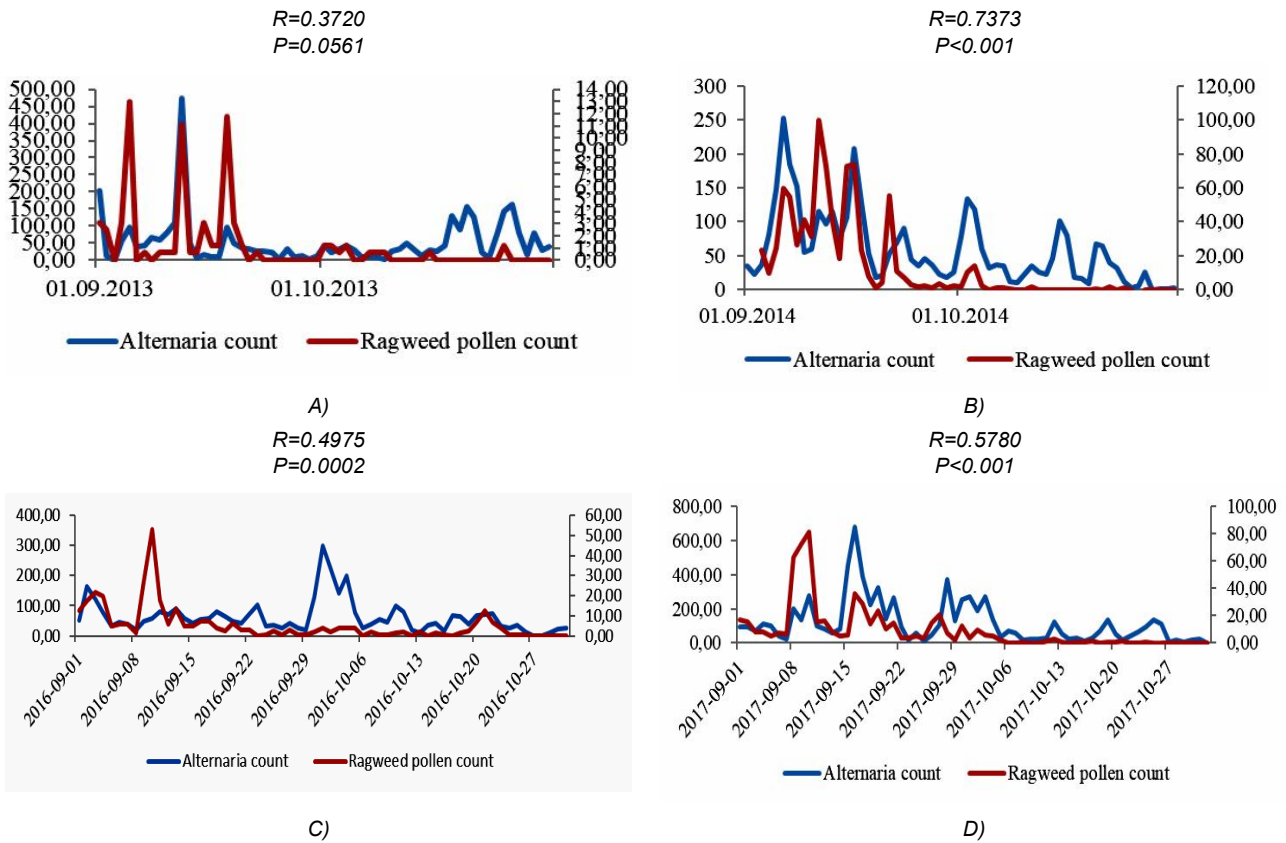


Fig. 1. Four-year *Alternaria* and ragweed pollination profiles. A – 2013; B – 2014; C – 2016; D – 2017; y-axis – pollen and spore count, grains m⁻³; x-axis – date.

The terms “running nose”, “tears”, “dyspnea” and “cough” in Cyrillic are required in Ukraine to calculate the mold spore exposure by GT (Figure 2).

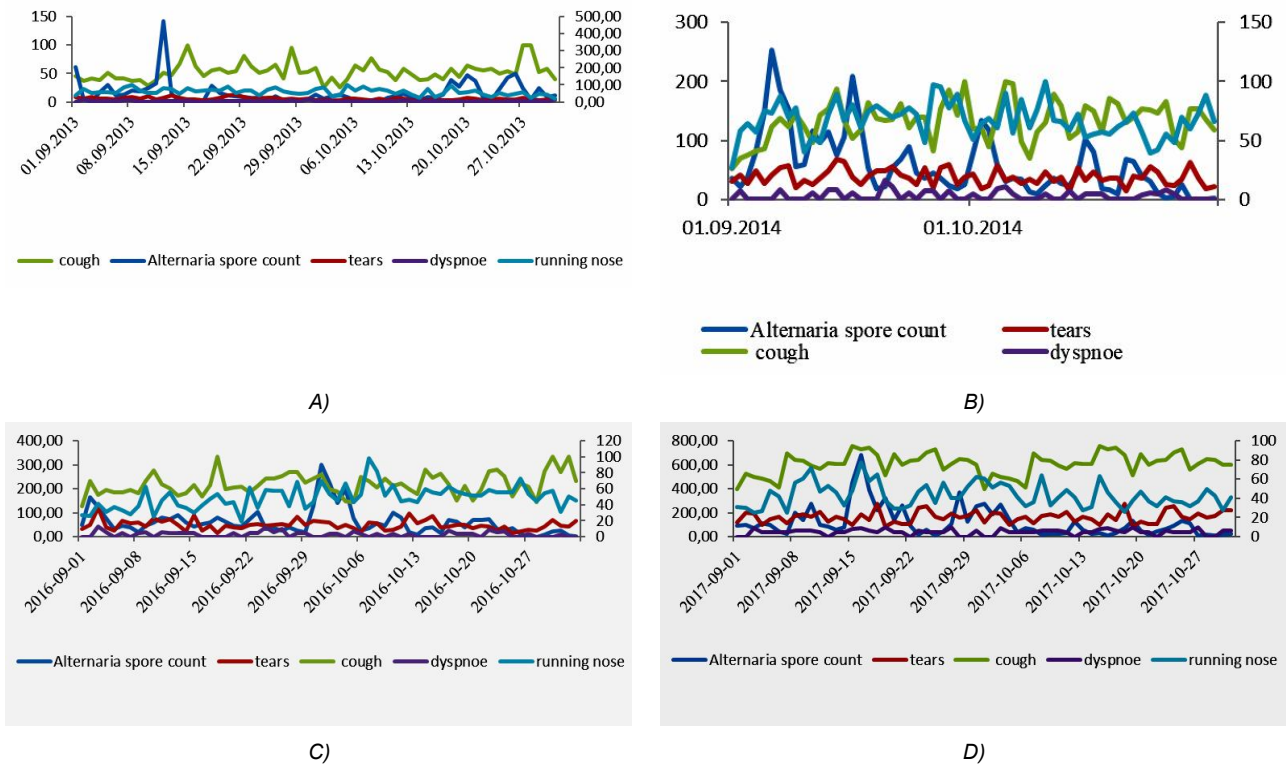


Fig. 2. Four-year Google Trends for “tears”, “cough”, “dyspnea”, “running nose” using manually translated terms (Cyrillic) and *Alternaria* spore count.

A – 2013; B – 2014; C – 2016; D – 2017; y-axis – GT queries per day and *Alternaria* spore count, grains m⁻³; x-axis – date.

Conclusions

GT may be a useful tool in the differentiation of the mold spore seasons, especially when they overlap as in the case of *Ambrosia*. Four terms “running nose”, “tears”, “dyspnea”, and “cough” (in Cyrillic equivalents) are required in Ukraine to account for *Alternaria* spore exposure. The combination of GT tools with spore counts may be used in large-scale epidemiological studies.

References

1. Feo Brito F, Alonso AM, Carnés J, Martín-Martín R, Fernández-Caldas E, Galindo PA, Alfaya T, Amo-Salas M. Correlation between Alt a 1 levels and clinical symptoms in *Alternaria alternata*-monosensitized patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(3):154-9. PMID: 22697004.
2. Kustrzeba-Wójcicka I, Siwak E, Terlecki G, Wolańczyk-Mędrala A, Mędrala W. *Alternaria alternata* and its allergens: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014 Dec;47(3):354-65. doi: 10.1007/s12016-014-8447-6. PMID: 25205364.
3. Kaidashev I, Morokhovets H, Rodinkova V, Bousquet J. Patterns in Google Trends Terms Reporting Rhinitis and Ragweed Pollen Season in Ukraine. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;178(4):363-369. doi: 10.1159/000495306. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30759448.
4. Bartra J, Belmonte J, Torres-Rodriguez JM, Cistero-Bahima A. Sensitization to *Alternaria* in patients with respiratory allergy. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009 Jan 1;14:3372-9. doi: 10.2741/3459. PMID: 19273281.
5. Kołodziejczyk K, Bożek A, Jarzab J, Gawlik R. The clinical differences of asthma in patients with molds allergy. *Pneumonol Alergol Pol*. 2016;84(2):81-6. doi: 10.5603/PiAP.2016.0005. PMID: 27238165.
6. Bousquet J, Agache I, Berger U, Bergmann KC, Bessacnot JP, Bousquet PJ, Casale T, d'Amato G, Kaidashev I, Khaitov M, Mösges R, Nekam K, Onorato GL, Plavec D, Sheikh A, Thibaudon M, Vautard R, Zidarn M. Differences in Reporting the Ragweed Pollen Season Using Google Trends across 15 Countries. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;176(3-4):181-188. doi: 10.1159/000488391. Epub 2018 May 9. PMID: 29742519.
7. Leszczyńska J, Stryjewska-Makuch G, Lisowska G, Kolebacz B, Michalak-Kolarz M. Fungal sinusitis among patients with chronic rhinosinusitis who underwent endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Pol*. 2018 Jun 20;72(4):35-41. doi: 10.5604/01.3001.0012.1263. PMID: 30190445.
8. Kołodziejczyk K, Bożek A. Clinical Distinctness of Allergic Rhinitis in Patients with Allergy to Molds. *Biomed Res Int*. 2016;2016:3171594. doi: 10.1155/2016/3171594. Epub 2016 May 31. PMID: 27340656; PMCID: PMC4906200.
9. Kołodziejczyk K, Bożek A. Clinical Distinctness of Allergic Rhinitis in Patients with Allergy to Molds. *Biomed Res Int*. 2016;2016:3171594. doi: 10.1155/2016/3171594. Epub 2016 May 31. PMID: 27340656; PMCID: PMC4906200.
10. Agarwal K, Gaur SN, Chowdhary A. The role of fungal sensitisation in clinical presentation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Mycoses*. 2015 Sep;58(9):531-5. doi: 10.1111/myc.12352. Epub 2015 Jul 22. PMID: 26201384.
11. Aira MJ, Rodríguez-Rajo FJ, Fernández-González M, Seijo C, Elvira-Rendueles B, Abreu I, Gutiérrez-Bustillo M, Pérez-Sánchez E, Oliveira M, Recio M, Tormo R, Morales J. Spatial and temporal distribution of *Alternaria* spores in the Iberian Peninsula atmosphere, and meteorological relationships: 1993-2009. *Int J Biometeorol*. 2013 Mar;57(2):265-74. doi: 10.1007/s00484-012-0550-x. Epub 2012 May 6. PMID: 22562500.
12. Bousquet J, Agache I, Anto JM, Bergmann KC, Bachert C, Annesi-Maesano I, Bousquet PJ, D'Amato G, Demoly P, De Vries G, Eller E, Fokkens WJ, Fonseca J, Haahtela T, Hellings PW, Just J, Keil T, Klimek L, Kuna P, Lodrup Carlsen KC, Mösges R, Murray R, Nekam K, Onorato G, Papadopoulos NG, Samolinski B, Schmid-Grendelmeier P, Thibaudon M, Tomazic P, Triggiani M, Valiulis A, Valovirta E, Van Eerd M, Wickman M, Zuberbier T, Sheikh A. Google Trends terms reporting rhinitis and related topics differ in European countries. *Allergy*. 2017 Aug;72(8):1261-1266. doi: 10.1111/all.13137. Epub 2017 Mar 13. PMID: 28140507.
13. Babiceanu MC, Howard BA, Rumore AC, Kita H, Lawrence CB. Analysis of global gene expression changes in human bronchial epithelial cells exposed to spores of the allergenic fungus, *Alternaria alternata*. *Front Microbiol*. 2013 Jul 19;4:196. doi: 10.3389/fmicb.2013.00196. PMID: 23882263; PMCID: PMC3715730.
14. Bousquet J, Schunemann HJ, Fonseca J, ... MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation. *Allergy*. 2015 Nov;70(11):1372-92. doi: 10.1111/all.12686. Epub 2015 Sep 13. PMID: 26148220.
15. Gabriel MF, Postigo I, Tomaz CT, Martínez J. *Alternaria alternata* allergens: Markers of exposure, phylogeny and risk of fungi-induced respiratory allergy. *Environ Int*. 2016 Apr-May;89-90:71-80. doi: 10.1016/j.envint.2016.01.003. Epub 2016 Jan 28. PMID: 26826364.
16. Hamilos DL. Allergic fungal rhinitis and rhinosinusitis. *Proc Am Thorac Soc*. 2010 May;7(3):245-52. doi: 10.1513/pats.200909-098AL. PMID: 20463255.
17. Kasprzyk I, Rodinkova V, Šaulienė I, Ritenberga O, Grinn-Gofron A, Nowak M, Sulborska A, Kaczmarek J, Weryszko-Chmielewska E, Bilous E, Jedryczka M. Air pollution by allergenic spores of the genus *Alternaria* in the air of central and eastern Europe. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2015 Jun;22(12):9260-74. doi: 10.1007/s11356-014-4070-6. Epub 2015 Jan 17. PMID: 25592912; PMCID: PMC4473279.
18. Lehmann S, Sprünken A, Wagner N, Tenbrock K, Ott H. Clinical relevance of IgE-mediated sensitization against the mould *Alternaria alternata* in children with asthma. *Ther Adv Respir Dis*. 2017 Jan;11(1):30-39. doi: 10.1177/1753465816680786. Epub 2016 Dec 14. PMID: 28043213; PMCID: PMC5941980.
19. Katotomichelakis M, Nikolaidis C, Makris M, Proimos E, Aggelides X, Constantinidis TC, Papadakis CE, Danielides V. *Alternaria* and *Cladosporium* calendar of Western Thrace: Relationship with allergic rhinitis symptoms. *Laryngoscope*. 2016 Feb;126(2):E51-6. doi: 10.1002/lary.25594. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26371953.
20. Kilic M, Ufuk Altintas D, Yilmaz M, Güneşer Kendirli S, Bingöl Karakoc G, Taskin E, Ceter T, Pinar NM. The effects of meteorological factors and *Alternaria* spore concentrations on children sensitised to *Alternaria*. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010 May-Jun;38(3):122-8. doi: 10.1016/j.aller.2009.09.006. Epub 2010 Jan 19. PMID: 20089344.
21. Masaki K, Fukunaga K, Matsusaka M, Kabata H, Tanosaki T, Mochimaru T, Kamatani T, Ohtsuka K, Baba R, Ueda S, Suzuki Y, Sakamaki F, Oyamada Y, Inoue T, Oguma T, Sayama K, Koh H, Nakamura M, Umeda A, Kamei K, Izuhara K, Asano K, Betsuyaku T. Characteristics of severe asthma with fungal sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017 Sep;119(3):253-257. doi: 10.1016/j.anai.2017.07.008. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28801088.
22. Osborne M, Reponen T, Adhikari A, Cho SH, Grinshpun SA, Levin L, Bernstein DI, LeMasters G. Specific fungal exposures, allergic sensitization, and rhinitis in infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006 Sep;17(6):450-7. doi: 10.1111/j.1399-3038.2006.00414.x. PMID: 16925691; PMCID: PMC2233910.
23. Hiranrattana A, Stern DA, Guerra S, Halonen M, Wright AL, Daines M, Martinez FD, Morgan WJ. *Alternaria* sensitization at age 6 years is associated with subsequent airway hyper-responsiveness in non-asthmatics. *Thorax*. 2018 Dec;73(12):1170-1173. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210325. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29563159; PMCID: PMC6410363.

Матеріал надійшов до редакції 29.10.2020

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Yemchenko Ya.O., Ishcheikin K.Ye., Kaidashev I.P.

UDC 616.515-056.52-085

DOI <https://doi.org/10.31718/mep.2020.24.5-6.02>

APPLICATION OF PIOGLITAZONE IN THE COMPREHENSIVE TREATMENT OF PSORIATIC PATIENTS WITH CONCOMITANT ALIMENTARY OBESITY

Yemchenko Ya.O., Ishcheikin K.Ye., Kaidashev I.P.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava.

This study is a part of the research project "Study of the pathogenetic role of the circadian molecular clock in the pathogenesis of metabolic diseases and systemic inflammation and the development of treatment methods aimed at these processes" (state registration No. 010U101166).

Псоріаз - одне з найбільш розповсюджених хронічних рецидивуючих системних аутоімунних мультифакторних захворювань, яке характеризується залученням до патологічного процесу шкіри, суглобів та внутрішніх органів і систем організму. Незважаючи на значне поширення псоріазу та на велику кількість робіт з цієї проблеми, до сих пір немає єдиного погляду на патогенез цього дерматозу. Для об'єктивного розуміння патогенезу псоріазу необхідно враховувати недостатньо вивчену коморбідність цієї патології. Останнім часом доведений безперечний зв'язок між псоріазом і ожирінням. В літературі широко висвітлюється питання про ідентичні патогенетичні механізми запальних процесів при псоріазі і ожирінні. Враховуючи сучасні данні ролі системного запалення, що лежить в основі розвитку як псоріазу, так і ожиріння, вивчення молекулярних механізмів його розвитку та беручи до уваги роль прозапальних ядерних транскрипційних факторів патогенетично обумовленим препаратом вибору для лікування цих захворювань є тіазолідиндіони. У цьому дослідженні ми визначали ефективність використання 15 мг піоглітазону 1 раз на добу протягом 6 місяців у комплексному лікуванні хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня шляхом клінічного та імунологічного дослідження показників системного запалення. Аналізуючи результати проведеного дослідження було встановлено, що тривале використання піоглітазону, навіть в малих дозах, призвело до зниження показників системного запалення та сприяло до більш легкому перебігу псоріазу при повторному рецидиві захворювання.

Ключові слова: псоріаз, аліментарне ожиріння, патогенез, клініка, системне запалення, лікування.

Psoriasis is one of the most common chronic recurrent systemic autoimmune multifactorial diseases, in which the skin, joints, internal organs and systems of the body are involved in the pathological process. Despite the significant prevalence of psoriasis and a large number of studies on this problem, there is still no single view on the pathogenesis of this dermatosis. To objectively understand the pathogenesis of psoriasis, it is necessary to take into account the insufficiently studied comorbidity of this pathology. Recently, an indisputable link between psoriasis and obesity has been proven. The scientific literature widely covers the issue of identical pathogenetic mechanisms of inflammatory processes in psoriasis and obesity. Given the current data on the role of systemic inflammation underlying the development of both psoriasis and obesity, the study of molecular mechanisms of its development and taking into account the role of proinflammatory nuclear transcription factors, thiazolidinediones are the pathogenetically justified drugs of choice for treatment of these diseases. In this study, we determined the effectiveness of using 15 mg of pioglitazone once a day for 6 months in the treatment of patients with extensive psoriasis vulgaris of moderate severity and concomitant grade I-II alimentary obesity by clinical and immunological examination of systemic inflammation. Analyzing the results of the study, it was found that long-term use of pioglitazone, even in small doses, led to a decrease in systemic inflammation and contributed to a milder course of psoriasis in recurrence of the disease.

Key words: psoriasis, alimentary obesity, pathogenesis, clinical presentation, systemic inflammation, treatment.

Introduction

Psoriasis is the most common chronic, genetically determined autoimmune, polyetiological inflammatory dis-

ease with impaired epidermal proliferation, provoked by exogenous and endogenous factors, manifested on the skin by erythematous and scaly papules and plaques with the involvement of the internal organs in the patho-

*To cite this English version: Yemchenko Ya.O., Ishcheikin K.Ye., Kaidashev I.P. Application of pioglitazone in the comprehensive treatment of psoriatic patients with concomitant alimentary obesity. // The Medical and ecological problems. – 2020. - Vol 24, № 5-6. - P. 7-10.

logical process. According to the results of clinical and epidemiological studies, psoriasis affects about 3-4% of the population of our planet, regardless of sex, age and ethnic group. The causes of psoriasis are immunological disorders and genetic defects. However, despite the significant prevalence of psoriasis and a large number of studies on this problem, there is still no single view on the pathogenesis of this dermatosis, which is associated with insufficiently studied comorbidity of the disease [1].

Recently, there has been a steady trend of increased comorbidity of psoriasis and obesity. Obesity develops due to disorders of metabolism and eating behavior. It is characterized by the accumulation of adipose tissue in the body. Obesity can be both an independent multifactorial disease – primary obesity (alimentary and constitutional), and a syndrome that accompanies the course of other diseases – secondary obesity (symptomatic). In the structure of morbidity, primary obesity occurs in 95% of patients, secondary – only in 5% [2]. A person is considered obese if his/her body mass index (BMI) exceeds 30 kg/m². According to the results of the study, alimentary obesity in patients with psoriasis leads to metabolic disorders complicating the course of dermatosis, leading to worsening of patients' DLQI, ineffectiveness of standard therapies and frequent exacerbations of psoriasis [3, 4]. Given the current role of systemic inflammation underlying the development of both psoriasis and obesity, the study of the molecular mechanisms of its development and taking into account the role of proinflammatory nuclear transcription factors (NTF), especially NFκB, activator protein-1, and the anti-inflammatory activity of other NTF receptors that are activated by PPAR_γ [5, 6]. Thiazolidinediones (pioglitazone) are the pathogenetically justified drug of choice for the treatment of these diseases. A large number of prospective observations have been accumulated in the scientific literature, indicating a positive effect of pioglitazone in the presence of signs of systemic inflammation. The mechanism of action of this drug is the effect on the suppression of chronic systemic delayed inflammation with low activity. The anti-inflammatory effect of PG is associated with its activating effect on PPAR_γ NTF. Pioglitazone binds to the PPAR_γ1, PPAR_γ2 and PPAR_δ receptors (double agonist PPAR_γ – PPAR_δ) with high affinity, being its potent activator, which promotes the suppression of proinflammatory cytokine production in macrophages – by inhibiting the nuclear transcription factor NFκB [7].

Therefore, the prospect of further research is a more in-depth study of the effects of pioglitazone in the comprehensive treatment of patients with psoriasis and concomitant alimentary obesity.

The aim of the study is to examine the effectiveness of pioglitazone at a dose of 15 mg per day for 6 months in the comprehensive treatment of patients with extensive psoriasis vulgaris of moderate severity, progressive stage, and concomitant grade I-II alimentary obesity by clinical and immunological examination of systemic inflammation.

Materials and methods

20 examined patients were diagnosed with extensive psoriasis vulgaris of moderate severity, progressive stage, and concomitant grade I-II alimentary obesity. The study group included 14 (70%) men and 6 (30%) women aged from 35 to 65 years.

The study was approved by the decision of the Committee on Bioethics and Ethical Issues of Ukrainian Medical Stomatological Academy. All patients signed informed consent to participate in the study.

Psoriatic lesions were of extensive nature in all patients. When determining the number of recurrences of psoriasis per year, it was found that recurrence of the disease was observed once a year in 1 (5%) patient, 2 times a year in 3 (15%) patients, 3 times a year in 11 (55%) patients and 4 times a year in 5 (25%) patients. The PASI (Psoriatic Area and Severity Index) was used to assess the severity of psoriasis [8].

To assess the severity of alimentary obesity in the examined patients, we determined body mass index (BMI) [9]. Subjects with a BMI of 30-40 kg/m² were included in the study.

Determination of systemic inflammation was carried out at the Research Institute for Genetic and Immunological Foundations of Pathology and Pharmacogenetics of Ukrainian Medical Stomatological Academy. To assess the severity of systemic inflammation (SI) in the serum of patients, we determined the concentration of interleukin-33 (IL-33), interleukin-6 (IL-6) and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) by enzyme-linked immunosorbent assay on a multichannel photometer "STAT-FAX-303" (USA). For quantification of indicators, we used commercial test systems "interleukin-6-ELISA-BEST" (Russia), "CRP-ELISA-BEST" (Russia), "Human IL-33 ELISA Kit" "eBioscience™ / Affymetrix" (USA) according to the recommended methods. The obtained indicators were compared with those of the reference values recommended by the manufacturers of diagnostic test systems.

Patients received standardized conventional therapy: sedatives, detoxifiers, antihistamines, hepatoprotectors, vitamins and 1-2% salicylic ointment 2 times a day topically for 4 weeks. In order to evaluate the effectiveness of pioglitazone at a dose of 15 mg per day for 6 months in the comprehensive treatment of patients with extensive psoriasis vulgaris of moderate severity, progressive stage, and concomitant alimentary obesity, we evaluated the clinical, laboratory and anthropometric parameters before and after the treatment. Statistical processing of the obtained results was performed using the Statistica 7.0 software. The difference was considered reliable with an error probability P<0.05.

Results and discussion

Alimentary obesity was observed in all patients of the study group. When calculating BMI and analyzing indicators in accordance with the classification of obesity by BMI, it was found that 8 (40%) patients had grade I obesity, whereas 12 (60%) patients had grade II obesity. The average group BMI was 37.2 ± 1.7 kg / m².

Based on an objective examination of the clinical presentation, the average PASI index was calculated. It was (21.6 ± 1.5 points), which corresponds to the average severity of psoriasis.

In the study of systemic inflammation, the mean group values of hs-CRP, IL-33 and IL-6 were calculated. In the analysis of the obtained results, it was found that all patients presented with an increased hs-CRP (13.26 ± 1.5 IU / l). 19 patients presented with an increased IL-33 (73.98 ± 7.0 pg / ml), and IL-6 (12.97 ± 1.8 pg / ml), which indicates the presence of a systemic inflammatory process in all examined subjects (Table 1).

Table 1.
Indicators of systemic inflammation in patients with extensive psoriasis of moderate severity and concomitant grade I-II alimentary obesity ($M \pm m$), $n = 20$

| Indicator | Value | Reference value |
|--------------|-----------|-----------------|
| IL-33, pg/ml | 73.98±7.0 | 0-54.8 |
| IL-6, pg/ml | 12.97±1.8 | 0-10 |
| hs-CRP, IU/l | 13.26±1.5 | 0.068-8.2 |

Analyzing the results, it should be taken into account that excess fat deposition is not only an accumulation of excessive fat cells overloaded with triglycerides, but also an important element of the endocrine system, which possesses endo-, auto- and paracrine functions that cause subclinical inflammation. Obesity causes a mild chronic systemic inflammatory response, which provokes increased insulin resistance through the augmented production of inflammatory mediators by excess fat cells. Moreover, tissues remote from the adipose tissue do not demonstrate a clear inflammatory reaction, but they are exposed to elevated levels of adipokines, which are secreted by activated and hypertrophied adipocytes.

IL-33 is known to be expressed in adipose tissue by adipocytes and macrophages, and its production increases with weight gain, reflecting the close link between obesity and inflammation.

In turn, IL-33 activates mast cells, basophils, eosinophils and natural killer cells, contributing to inflammatory and autoimmune diseases. In obese patients, low-intensity chronic inflammation can be detected when plasma levels of hs-CRP and inflammatory cytokines such as interleukin-33 (IL-33) and interleukin-6 (IL-6) are elevated. The results of multicenter studies prove a threefold increase in the expression of IL-33 by subcutaneous adipose tissue in obese patients. In psoriasis, IL-33 is released during cell damage to warn the immune system and initiate the inflammatory processes by activating the NF- κ B immune response [10, 11, 12].

Adipocytes and macrophages secrete IL-6 in adipose tissue. Determination of arteriovenous cytokine difference showed an increase in its serum concentration, indicating the secretion of IL-6 by adipose tissue, which produces approximately 30% of circulating IL-6 in the human body. Both leptin and IL-6 production by adipose tissue increase with weight gain [11, 12]. Circulating IL-6 is one of the most important factors determining the production of acute-phase proteins by the liver. It provides a rapid coordinated physiological response to tissue damage or infection, aimed at activating the body's defense mechanisms: the destruction of pathogenic microorganisms, removal of damaged cells and repair of damaged tissues [13]. It should be noted that hs-CRP is one of the most important proteins of the acute phase. It attaches to the membranes of damaged cells and causes their death by activating the reactions of the complement cascade. It is known that hs-CRP is a marker of the IL-6 action [14]. The production of hs-CRP in the liver is regulated by circulating IL-6. Therefore, it can be argued that this cytokine, whose concentration increases in obesity, significantly contributes to the occurrence of a chronic systemic inflammatory reaction [15].

To determine the effectiveness of the obtained treatment for patients with extensive psoriasis vulgaris, moderate severity, progressive stage, and concomitant grade I-II obesity, we studied the clinical, laboratory and anthropometric parameters before and after treatment (Tables 2, 3).

Table 2.
Dynamics of clinical and anthropometric parameters in the group of patients with extensive psoriasis vulgaris of moderate severity and grade I-II alimentary obesity, who received treatment according to the protocol ($M \pm m$), $n = 20$

| Indicator / Value | Before treatment | 14 days after the conducted treatment | 1 month after the conducted treatment | 6 months after the conducted treatment |
|--------------------------|------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--|
| PASI, points | 21.6±1.5 | 10.37±1.2 * | 5.9±0.8 * | 18.6±1.3 |
| BMI, kg / m ² | 37.2±1.7 | 37.3±1.6 | 37.3±1.4 | 37.2±1.5 |

Note: statistical processing was performed by the Wilcoxon-Mann-Whitney method Hereinafter:
* - $p < 0.001$ as compared to pre-treatment

Table 3.
Dynamics of laboratory indicators in the group of patients with extensive psoriasis vulgaris of moderate severity and grade I-II alimentary obesity, who received treatment according to the protocol ($M \pm m$), $n = 20$

| Indicator / Value | Before treatment | 6 months after the conducted treatment |
|-------------------|------------------|--|
| IL-33, pg/ml | 73.98±7.0 | 47.53±6.4 * |
| IL-6, pg/ml | 12.97±1.8 | 8.36±0.9 * |
| hs-CRP, IU/l | 13.26±1.5 | 8.06±0.8 * |

When studying the dynamics of the PASI index in patients with extensive psoriasis vulgaris of moderate severity and concomitant grade I-II alimentary obesity, it was found that for 14 days of hospital treatment the rate decreased by 52% from (21.6 ± 1.5 points) to (10.37 ± 1.2), after 1 month – by 73% from (21.6 ± 1.5 points) to (5.9 ± 0.8 points). At the same time, the reduction of the PASI 75 index was observed in 65% of patients, i.e., the obtained results indicate the effectiveness of this therapy. When the corresponding indicator was studied in 6

months, during the next recurrence of psoriasis, there was a decrease in the mean group PASI index by 3.6 points, which is 16.5% as compared to the corresponding indicator before treatment.

No statistically significant changes were observed in the BMI study throughout treatment.

After 6 months of treatment with pioglitazone 15 mg once a day, there was a statistically significant decrease in SI. The mean group value of IL-33 decreased by 26.45 pg / ml, which is 35.8%, IL-6 decreased by 4.6 pg / ml,

which is 35.5%, and hs-CRP decreased by 5.2 IU / l, which is 39.2% as compared to the corresponding indicators before treatment. Our findings are consistent with many other studies showing that thiazolidinediones reduce CRP concentration in obese patients, suppressing the production of proinflammatory cytokines in macrophages by inhibiting nuclear transcription factor NFkB and significantly reducing CRP after 6-26 weeks of treatment as compared to the initial level [16, 17].

Thus, the use of 15 mg of pioglitazone once a day for 6 months in the comprehensive treatment of patients with extensive psoriasis vulgaris of moderate severity and concomitant grade I-II alimentary obesity was effective in terms of the parameters of SI and PASI index. Further, it made it possible to achieve a more favorable course of psoriasis by reducing the PASI index during the next recurrence of the disease.

Conclusions

1. The use of 15 mg of pioglitazone once a day for 6 months in the comprehensive treatment of patients with extensive psoriasis vulgaris of moderate severity and concomitant grade I-II alimentary obesity was effective and led to a decrease in SI and PASI index in recurrence of the disease.

2. Treatment of patients with extensive psoriasis vulgaris of moderate severity and concomitant grade I-II alimentary obesity requires a personalized and comprehensive approach, taking into account the identified comorbidities.

References

1. Valdimarsson H, Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL et al. Psoriasis - as an autoimmune disease caused by molecular mimicry. *Trends Immunol* 2015; 30 (10): 494-501.
2. Atkinson RL. Could viruses contribute to the worldwide epidemic of obesity *Int J Pediat Obes*. 2018; 3: Suppl 1: 37-43.
3. Kaydashev IP. Zmienenie obraza zhizni, narushenie energeticheskogo metabolizma i sistemnoe vospaleniye kak faktory razvitiya bolezney civilizatsii. *Ukrains'kiy medichniy chasopis*. 2013; 5: 103-108. [in Ukrainian]
4. Yemchenko Ya. Riven pokaznykiv systemnoho zapalennia u khvorykh na psoriaz obtiazheni metabolichnym syndromom. *Zhurnal dermatovenerologii ta kosmetologii imeni M.O.Torsueva*. 2018; № 1 (38):31-35.
5. Kaydashev IP. NF-kB-signalizatsiya kak osnova razvitiya sistemnogo vospaleniya, insulinorezistentnosti, lipotoksichnosti, sahnogo diabeta 2-go tipa i ateroskleroza. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskii zhurnal* 2013; 3(35): 35-40.
6. Zhao W, Wu C, Li S, Chen X. Adiponectin protects palmitic acid induced endothelial inflammation and insulin resistance via regulating ROS/IKK β pathways. *Cytokine*. 2016; 88:167-176.
7. Scherthner G, Craig Currie J, Scherthner G. Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes. A risk-benefit critique in 2013. *Diabetes Care*. 2013; 36: 2013-2031.
8. National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda: National Institutes of Health. 2000, NIH publication 00-4084.
9. Fredriksson, T., U. Pettersson. Severe psoriasis—oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978, 157(4):238-44.
10. Mitsui A, Tada Y, Takahashi T, Shibata S, Kamata M. Serum IL - 33 levels are increased in patients with psoriasis. *Experimental dermatology*. 2015; 3(2):234-239.
11. Bertheloot D, Latz E. HMGB1, IL-1a, IL-33 and S100 proteins: dualfunction alarmins. *Cell Mol Immunol*. 2017; 14(1):43-64.
12. Suganami T, Tanimoto-Koyama K, Nishida J et al. Role of the Tolllike receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017; 27: 84-91.
13. Clark RA. Resident memory T cells in human health and disease. *Sci Transl Med*. 2015; 7 (269):269-274.
14. Brikos C, O'Neill LA. Signaling of toll-like receptors. *Handb Exp Pharmacol*. 2018; 183: 21-50.
15. Cosmi L, Liotta F, Maggi E. Th17 and non-classic Th1 cells in chronic inflammatory disorders: two sides of the same coin. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014; 164 (3): 171-177.
16. Rasin MS, Rasin SM. Faktory transkripcii v centre sovremennoy biologii i mediciny. Receptory, aktiviruemye proliferatorami peroksisom. *Likarska sprava*. 2013; 3:280-285.
17. Vinnik NI, Kucenko LA. Effektivnost primeneniya pioglitazona v kompleksnoy terapii bolnyh ishemicheskoy boleznyu serdca na fone metabolicheskogo sindroma. *Likarska sprava*. 2015; 3(4): 67-73 (Ukrainian).

Матеріал надійшов до редакції 22.10.2020

© Матохнюк М.О., Пашкова Ю.П., Жебель В.М.
 УДК 616.12-008.331.1:[575.21+577.212+575.113]-055.1
 DOI <https://doi.org/10.31718/med.2020.24.5-6.03>

ФЕНОТИПОВИЙ ПОРТРЕТ ЕСЕНЦІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ЯК ІНСТРУМЕНТ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЇЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ У ЧОЛОВІКІВ НОСІЇВ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА КАРДІОТРОФІНА-1

Матохнюк М.О., Пашкова Ю.П., Жебель В.М.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Метою дослідження є удосконалення ефективності діагностики прогресування есенціальної гіпертензії (ЕГ) на основі кластерного аналізу, який базується на антропометричних, лабораторних та показниках системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у чоловіків 40-60 років. У дослідження були залучені 50 чоловіків з асимптомною ЕГ у віці- 50,62±0,73 років та 50 чоловіків з ЕГ, що ускладнена хронічною серцевою недостатністю (ХСН), у віці- 51,86±0,81 років. Усім учасникам дослідження виконували стандартне ехокардіографічне обстеження, визначали плазмові концентрації кардіотрофіна-1 (КТ-1) в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) та поліморфізму (rs8046707) гена КТ-1 у зразках венозної крові методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). За допомогою кластерного аналізу виділено фенотиповий портрет пацієнта.

Ключові слова: есенціальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, кардіотрофін-1.

Вступ

Підвищений артеріальний тиск (АТ) є провідним фактором ризику глобального тягаря захворювань, із поширеністю 24% у чоловіків та 20% у жінок. Загалом – це близько 1,1 мільярда постраждалих дорослих у всьому світі. За оцінками, щорічно гіпертензія призводить до приблизно 9,4 мільйона смертей [1]. На сьогодні, згідно сучасним уявленням, есенціальна гіпертензія (ЕГ), як провідний фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань є результат поєднання генетичних, екологічних та соціальних детермінант [2]. Як відомо, вона викликає структурні та функціональні зміни в серці, серед яких провідне місце займає гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), які в кінцевому підсумку призводять до хронічної серцевої недостатності (ХСН), що ще більше збільшує смертність таких хворих [3]. Зокрема, відомо, що серед пацієнтів з сформованою ХСН щорічна смертність коливається від 7% для стабільних/амбулаторних пацієнтів до 17% – серед стаціонарних хворих, а частота госпіталізації за 12 місяців становить 44% і 32% відповідно [4].

Не зважаючи на велику кількість досліджень етіопатогенезу згаданих вище патологічних станів, недостатньо вивченими залишаються фактори які сприяють їх виникненню та прогресуванню. Дана проблема актуальна особливо в тих випадках, коли відсутня достатня діагностика тих явищ, що призводять до погіршення стану пацієнтів та несприятливого прогнозу ЕГ. Сучасні інформаційні технології в комбінації з інструментальним та біомаркерним обстеженням у значній мірі полегшують вирішення питань прогнозування. В якості одного з біомаркерів, що можна використати для своєчасної діагностики та прогнозування розвитку ГЛШ при ЕГ розглядається кардіотрофін-1 (КТ-1), адже зміни його плазмової концентрації асоціюються як з гіпертрофією кардіоміоцитів так і з розвитком фібротичних процесів у м'язі серця [5], а отже відбива-

ють процес формування ГЛШ. Однак, експресія КТ-1 контролюється кодуючим геном, що теж необхідно враховувати в діагностичному процесі [6].

Вищезазначене є підґрунтям використання для отримання відповідних діагностичних висновків методології управління кількома змінними та їх взаємодією. Один із напрямків це застосування кластерного аналізу - сукупності методів визначення підгруп осіб з високою гетерогенністю. Групування побудовані таким чином, що ступінь асоціації є сильною між членами одного кластеру та слабкою між членами різних кластерів [7]. Згідно даних літератури є припущення, що результати кластерного аналізу можуть сприяти до виявлення характеристик фенотипу захворювання [8], а отже спростити застосування в лікувальному процесі сучасних технологій обстеження та використання у роботі лікаря визначення плазмового рівня КТ-1.

Метою проведеного дослідження є удосконалення ефективності діагностики прогресування ЕГ на основі кластерного аналізу, який базується на генетичних, антропометричних, гемодинамічних лабораторних показниках у чоловіків 40-60 років.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 50 чоловіків з асимптомною ЕГ середній вік яких 50,62±0,73 років та 50 чоловіків з ЕГ ускладненою ХСН ІІА, ІІ-ІІІ ф.кл, середній вік 51,86±0,81 років. Усі хворі спостерігалися та знаходились на стаціонарному лікуванні у Вінницькому обласному спеціалізованому клінічному диспансері протирадіаційного захисту населення МОЗ України і Військово-медичному клінічному центрі Центрального регіону Військово-повітряних сил України.

Критеріями виключення із дослідження був вторинний характер ЕГ, наявність захворювання нирок та печінки, хронічного обструктивного захворювання легень, новоутворень, заздалегідь відомі обстежуваним

* Цитування при атестації кадрів: Матохнюк М.О., Пашкова Ю.П., Жебель В.М. Фенотиповий портрет есенціальної гіпертензії, як інструмент підвищення ефективності її діагностики та прогресування у чоловіків носіїв поліморфних варіантів гена кардіотрофіна-1. // Проблеми екології і медицини. – 2020. – Т. 24, № 5-6. – С. 11–13.

особам ендокринні захворювання, хвороби системи крові та ІХС, яка виникла до діагностування ЕГ. Вищеперераховані захворювання виключалися за допомогою збору скарг, результатів проведеного об'єктивного та загально-клінічного обстеження (в тому числі проведення, в разі необхідності, претестової діагностики ІХС), а також детального аналізу амбулаторних карт.

Визначення поліморфізму гену кардіотрофіну-1 (rs8046707) проводили використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції. Генотипування гена КТ-1 проводилось спільно з НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава).

Концентрація КТ-1 в плазмі крові визначались за допомогою набору реактивів фірми «RayBiotech, Inc» (США) методом імуоферментного аналізу на стриповому імуоферментному аналізаторі «Humagreader single» (Німеччина).

Структурно-функціональні показники міокарда оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження серця. За формулою de Simone для осіб з ускладненою та асимптомною ЕГ були розраховані належні значення іММЛШ- адекватна та неадекватна МЛШ, яка враховує такі показники- стать, зріст, вік та гемодинамічне навантаження лівого шлуночка.

Реєстрація ЕКГ проводилася за загальноприйнятою методикою у 12 стандартних відведеннях. Вимірювання артеріального тиску здійснювали згідно рекомендаціям експертів ВООЗ та ESC/ESH, ACC/AHA, ISH (2016-2020). Математичну обробку матеріалу проводили на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакету STATISTICA 10. Для ідентифікації фенотипів пацієнтів використано кластерний аналіз, а саме методу К-середніх (K-means).

Результати та їх обговорення

Етіологія 92%-95% випадків есенціальної гіпертензії досі чітко не визначена. У людей, що страждають на ЕГ, зазвичай виявляють поєднання декількох генетично детермінованих відхилень, проте фенотипи цих порушень можуть коригуватися факторами зовнішнього середовища, способом життя і таким чином змінювати перебіг захворювання. Тому важливим у прогнозі і перспективним для пацієнта є вплив на модифікуючі фактори ризику та їхня профілактика [2,9,10]. За допомогою прямого покрового аналізу для показників які можуть впливати на розвиток ХСН на тлі ЕГ в матрицю для дискримінантного аналізу були включені інтервальні показники: вік, ІМТ, концентрація КТ-1 в плазмі крові, ХС ЛПНЩ, розмір ЛП, наявність, або відсутність ДД, неад. МЛШ, рівень САТ і ДАТ. Проведена оцінка отриманих результатів за допомогою аналізу величин Λ -Уїлкса (0,13), χ^2 (311), а також Канонічний R (0,95) – дозволяє вважати представлену модель корисною. наступним кроком дослідження стало проведення кластерного аналізу даних показників. Далі відібрані показники були переведені в інтервальну шкалу: вік 1- 40-50 років, 2 - 51-60 рік; маса тіла за допомогою формули розрахунку ІМТ- 1- нормальна, 2- надлишкова маса, 3-ожиріння; ХС ЛПНЩ відповідно до рекомендацій з діагностики та лікування дисліпідемій 1- < 2,6 ммоль/л, 2 ->2,6 ммоль/л, МЛШ- 1- адекватна МЛШ, 2 - неадекватна МЛШ; ЛП: 1- <4,0 см., 2 ->4,0 см.; ДД: 1 –нормальна, 2- діастолічна ди-

сфункція I ст., 3- II ст., 4-III ст, АТ- 1-130-139/85-89мм.рт.ст., 2-140-159/90-99 мм.рт.ст., 3- 160-179/100-109мм.рт.ст., 4->180/>110 мм.рт.ст.. За допомогою ROC- аналізу розрахований межовий рівень КТ-1 в плазмі крові- 303,81 пг/мл (чутливість-87,5%, специфічність-92%), тому відповідно 1-<303,81 пг/мл, 2->303,81 пг/мл. Далі була проведена стандартизація показників для подальшого аналізу. Обрано два кластери. Встановлено, що в 1 кластер увійшли 42 чоловіки з асимптомною ЕГ, а в кластер 2- 8 осіб з асимптомною ЕГ, та 50 осіб з ускладненою ЕГ. За допомогою кластерного портрета (рис. 1) визначається, що на кластер 2 припадають не лише вищі антропометричні, лабораторні та показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, з якими пов'язують більш важкий перебіг ЕГ а й вища концентрація КТ-1 в плазмі крові. Що може свідчити про більш важкий перебіг захворювання у осіб які віднесені до 2-го кластеру. Таким чином, особи, яких можна припустити до другого варіанту фенотипу можуть мати гірший прогноз перебігу хвороби.

Однак, постає питання відносно вагомості визначення як плазмової концентрації КТ-1, так і варіанта генотипу кодуючого гена.

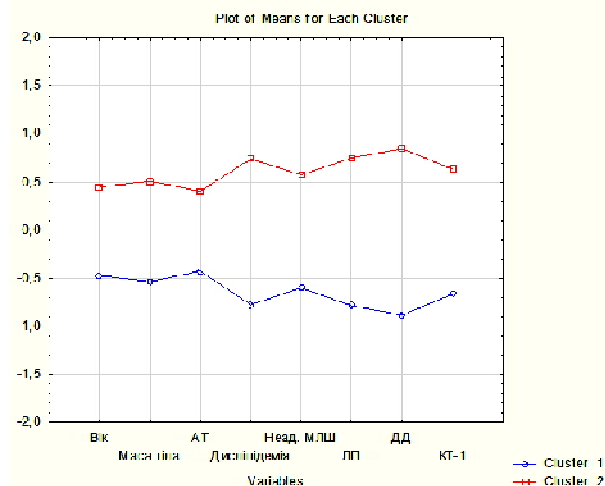


Рис. 1 Кластерний портрет- значення параметрів в межах розподілених кластерів

Наступним кроком дослідження стало вивчення частотного розподілу генотипів гена КТ-1 в даних кластерах (Табл.1). Розподіл частот генотипів гена КТ-1 у чоловіків хворих на ЕГ, мешканців Подільського регіону України, відповідав рівновазі Харді-Вайнберга. У зв'язку з низькою частотою зустрічаємості генотипу АА, осіб – носіїв генотипів, що носять алель А (GA і AA), було вирішено об'єднати в одну групу – носії генотипів GA+AA. Одже, серед пацієнтів, що увійшли до кластеру 2 переважають особи з генотипом GG+AA гена КТ-1. Тобто можна припустити, що для осіб з генотипами GG+AA характерні вищі показники.

Табл. 1 Частота розподілу генотипів гена КТ-1 у кластерах, %

| | Генотип GG | Генотипи GA +AA | p |
|------------------|--------------|-----------------|--------|
| Кластер 1 (n=42) | 47,62 (n=20) | 52,38 (n=22) | p>0,05 |
| Кластер 2 (n=58) | 25,86 (n=15) | 74,14 (n=43) | p<0,05 |

Для більш точного відображення результатів дослідження та прикладної їх індивідуалізації для конкретного чоловіка з ЕГ застосовано лінійний дискримінантний аналіз по Фішеру із створенням математичної моделі прогнозу перебігу захворювання для осіб які віднесенні до 1 та 2-го кластера у вигляді схеми класифікаційних рівнянь. Модель прогнозу перебігу захворювання у чоловіків з асимптомною та ускладненою ЕГ 40-60 років, мешканців Подільського регіону України які увійшли в 1 та 2-ий кластер має наступний вигляд:

1. Кластер 1 = - 251,38 + 14,26 * Вік +3,63 *ДД + 110,94 * ЛПНЩ - 0,036* КТ-1 +9,91 *ЛП + 7,20 * АТ+ 4,76 *Маса тіла+3,31* Неад. МЛШ.

2. Кластер 2 = - 311,65 + 15,66* Вік +12,28 *ДД + 118,53 * ЛПНЩ - 0,014* КТ-1 +12,17 *ЛП + 7,95 * АТ+ 7,39 *Маса тіла+4,21* Неад. МЛШ.

Модель достовірна при значенні (Willks' Lambda = 0,21; F = (7,92) 50,24; p = 0,0001). Загальна точність методу склала 97,9 %, чутливість методу становить - 95,55 %, специфічність – 90,29 %. Прогноз перебігу захворювання пацієнта належатиме до того кластера, для якого класифікаційне рівняння в порівнянні з іншим, буде вищим. Якщо отримане числове значення буде більшим у формулі (1) – це говорить про те, що пацієнт із ймовірністю 90,29 %, - має кращий прогноз перебігу ЕГ різної тяжкості, а якщо числове значення буде більшим у формулі (2) – обстежуваний з ймовірністю 95,55 % має ризик розвитку ХСН внаслідок ЕГ.

Кластерний аналіз, а саме k-means, досить широко поширений в різних галузях медицини і не тільки. Започаткували використання даного аналізу антропологі в 1911 році – Я. Чекановський та в 1932 році Driver і Kroeber. В 1944 р. метод починають широко використовувати для класифікації теорії ознак в психології особистості [11]. Згідно даних літератури кластерний аналіз проводили і у хворих з ЕГ, а саме в китайській популяції для виявлення основних факторів розвитку ішемічної хвороби серця та ЕГ, на території Європи для визначення факторів які впливають на таке ускладнення ЕГ як інсульт [8,12]. Лозинська М.С. використала даний аналіз для виявлення фенотипового портрету у чоловіків з ЕГ носіїв поліморфних варіантів гена альдостеронсинтази [Лозинська М. С.]. Дані отримані в нашому дослідженні свідчать про те, що чоловіки які увійшли до кластеру 2 мають більш несприятливий прогноз перебігу ЕГ. Серед них достовірно частіше зустрічаються носії генотипів GA+AA (p<0,05). Для практичного використання розраховані дискримінантні рівняння для кожного кластеру, у які увійшли не лише загальновідомі антропометричні, лабораторні та ехографічні показники, а й новий біомаркер КТ-1.

Висновки

1. За допомогою кластерного аналізу виділено фенотиповий портрет пацієнта (кластер), в якому до відомих показників (вік, маса тіла, АТ, неад. МЛШ, ХС ЛПНЩ, ЛП, ДД) зростання яких характеризують гірший прогноз перебігу ЕГ додається більш висока концентрація КТ-1 в плазмі крові,

2. Серед чоловіків які мають більш неблагоприємний перебіг ЕГ частіше зустрічаються носії генотипів

GA+AA (p<0,05), що може свідчити про несприятливий прогноз у носіїв цих варіантів генотипу гена КТ-1.

3. За допомогою дискримінантного аналізу по Фішеру створена математична модель для індивідуалізації прогнозу перебігу ЕГ у чоловіків.

Література

1. Sánez Tähtisalo H, Ruotsalainen S, Mars N, et al. Human essential hypertension: no significant association of polygenic risk scores with antihypertensive drug responses. *Sci Rep* 2020; 10:11940 <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68878-3>
2. Carey RM, Muntner P, Bosworth HB, Whelton PK. Prevention and Control of Hypertension: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(11):1278-1293. doi:10.1016/j.jacc.2018.07.008
3. Горопко О.Ю., Ожиріння та артеріальна гіпертензія: сучасні погляди на патогенез, діагностику та лікування. *Семейная медицина* 2019; 2(82):18-24
4. Скибчик В.А. Хронічна серцева недостатність: нові підходи до діагностики та лікування. *Ліки України* 2016; 10(206):34-41 [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2016.10\(206\).207666](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2016.10(206).207666)
5. Pemberton CJ, Raudsepp SD, Yandle TG, et al. Plasma cardiotrophin-1 is elevated in human hypertension and stimulated by ventricular stretch. *Cardiovasc Res* 2005;68:109-17. 10.1016/j.cardiores.2005.05.014
6. Pennica D, Swanson TA, Shaw KJ, Kuang W J, et al. Human cardiotrophin-1: protein and gene structure, biological and binding activities, and chromosomal localization. *Cytokine*. 1996; 8(3):183–189. <https://doi.org/10.1006/cyto.1996.0026>
7. Weatherall M, Shirtcliffe P, Travers J, Beasley R. Use of cluster analysis to define COPD phenotypes. *European Respiratory Journal* 2010; 36 (3):472-474; DOI: 10.1183/09031936.00035210
8. Guo Q, Lu X, Gao Y, et al. Cluster analysis: a new approach for identification of underlying risk factors for coronary artery disease in essential hypertensive patients. *Sci Rep* 2017; 7: 43965. <https://doi.org/10.1038/srep43965>
9. Curfman G, Bauchner H, Greenland P. Treatment and Control of Hypertension in 2020: The Need for Substantial Improvement. *JAMA*. 2020; 324(12):1166–1167. doi:10.1001/jama.2020.13322
10. Пашкова Ю.П. Поліморфізм гена мозкового натрійуретичного пептиду та плазмові концентрації М- та С- натрійуретичних пептидів у чоловіків з гіпертонічною хворобою, ускладненою хронічною серцевою недостатністю. Клінічне значення: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2017.
11. Blashfield RK, Aldenderfer MS. The Methods and Problems of Cluster Analysis. In: Nesselroade J.R., Cattell R.B. (eds) *Handbook of Multivariate Experimental Psychology. Perspectives on Individual Differences*. Springer, Boston, MA. 1988 https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0893-5_14
12. Aszalós Z, Barsi P, Vitrai J. et al. Hypertension and clusters of risk factors in different stroke subtypes (an analysis of Hungarian patients via Budapest Stroke Data Bank). *J Hum Hypertens*. 2002; 16:495–500 <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001428>
13. Лозинська М.С. Спадкові передумови ремоделювання міокарда у чоловіків з гіпертонічною хворобою, мешканців Подільського регіону. Діагностичне та клінічне значення. Клінічне значення: автореф. дис. ... доктора філософії. Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2020.

Матеріал надійшов до редакції 00.10.2020

ENGLISH VERSION: PHENOTYPIC PORTRAIT OF ESSENTIAL HYPERTENSION AS A TOOL TO INCREASE THE EFFICIENCY OF ITS DIAGNOSIS AND PROGRESSION IN MEN WITH POLYMORPHIC VARIANTS OF THE CARDIOTROPHIN-1 GENE

Matokhniuk M.O., Pashkova I.P., Zhebel V.M.

Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University

Chronic heart failure (CHF) is one of the prognostic complications of essential hypertension (EH), which is the most common non-communicable disease in the world. The aim of the study is to improve the effectiveness of diagnosis of EH progression based on cluster analysis, which is based on anthropometric, laboratory and systemic and intracardiac hemodynamics in men 40-60 years. The study included 50 men with asymptomatic EH aged 50.62 ± 0.73 years and 50 men with EH complicated by CHF aged 51.86 ± 0.81 years. All participants underwent standard cardio-graphic examinations, the plasma concentration of cardiotrophin-1 (CT-1) in the blood was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and rs8046707 of the CT-1 gene in venous blood samples using the PLR method. The phenotypic portrait of the patient was distinguished by cluster analysis.

Key words: essential hypertension, chronic heart failure, cardiotrophin-1.

Introduction

High blood pressure (BP) is a leading risk factor for the global burden of disease, with a prevalence of 24% in men and 20% in women. In total, there are about 1.1 billion affected adults worldwide. It is estimated that hypertension leads to approximately 9.4 million deaths annually. In total, there are about 1.1 billion affected adults worldwide. [1]. Today, according to modern notions, essential hypertension (EH) as a leading risk factor for cardiovascular disease is the result of a combination of genetic, environmental and social determinants [2]. It is known to cause structural and functional changes in the heart, among which the leading place is occupied by left ventricular hypertrophy (LVH), which eventually leads to chronic heart failure (CHF), which further increases the mortality of such patients [3]. In particular, it is known that among patients with CHF, the annual mortality ranges from 7% for stable / outpatients to 17% among inpatients, and the frequency of hospitalizations at 12 months is 44% and 32%, respectively [4].

Despite the large number of studies of the etiopathogenesis of the above-mentioned pathological conditions, the factors that contribute to their occurrence and progression remain insufficiently studied. This problem is especially relevant in cases where there is no sufficient diagnosis of those phenomena that lead to deterioration of patients and unfavorable prognosis of EH. Modern information technologies in combination with instrumental and biomarker surveys greatly facilitate the solution of forecasting issues. Cardiotrophin-1 (CT-1) is considered as one of the biomarkers that can be used for timely diagnosis and prediction of LVH in EH, because changes in its plasma concentration are associated with both cardiomyocyte hypertrophy and the development of fibrotic processes in the heart muscle [5], and therefore reflect the process of formation of LVH. However, the expression of CT-1 is controlled by the coding gene, which must also be taken into account in the diagnostic process [6].

The above is the basis for using the methodology for

managing several variables and their interaction to obtain appropriate diagnostic conclusions. One of the directions is the application of cluster analysis – a set of methods for determining subgroups of people with high heterogeneity. The groupings are built so that the degree of association is strong between members of the same cluster and weak between members of different clusters [7]. According to the literature, there is an assumption that the results of cluster analysis may help to identify the characteristics of the disease phenotype [8], and thus simplify the use in the treatment process of modern technologies of examination and use in determining the plasma level of CT-1.

The purpose of the study is to improve the effectiveness of diagnosis of progression of EH on the basis of cluster analysis, which is based on anthropometric, laboratory and indicators of hemodynamics in men aged 40-60 years.

Materials and methods

We examined 50 men with asymptomatic EH with a mean age of 50.62 ± 0.73 years and 50 men with EH and complicated CHF IIA, stages II and III functional class, mean age 51.86 ± 0.81 years. All patients were observed from December 2017 to July 2018 and were hospitalized at Vinnitsia Regional Specialized Clinical Dispensary for Radiation Protection of the Ministry of Public Health of Ukraine and the Military Medical Clinical Center of the Central Region of the Air Force of Ukraine.

Criteria for exclusion from the study were the secondary nature of EH, the presence of kidney and liver diseases, chronic obstructive pulmonary disease, tumors, endocrine diseases known to the subjects, diseases of the blood system and coronary heart disease, which arose before the diagnosis of EH. The above diseases were ruled out through the collection of complaints, the results of objective and general clinical examination (including, if necessary, pre-diagnosis of coronary heart disease), as well as a detailed analysis of outpatient cards.

**To cite this English version: Maryna O. Matokhniuk, Iuliia P. Pashkova, Vadym M. Zhebel Phenotypic portrait of essential hypertension as a tool to increase the efficiency of its diagnosis and progression in men with polymorphic variants of the cardiotrophin-1 gene. // The Medical and ecological problems. – 2020. - Vol 24, № 5-6. - P. 14-16*

Determination of the cardiostrophin-1 gene polymorphism (rs8046707) was performed using the polymerase chain reaction method. Genotyping of the CT-1 gene was performed jointly with the Research Institute of Genetic and Immunological Foundations of Pathology and Pharmacogenetics of the Ukrainian Medical Stomatological Academy (Poltava). The concentration of CT-1 in blood plasma was determined using a set of reagents from RayBiotech, Inc. (USA) by enzyme-linked immunosorbent assay on a strip enzyme immunoassay analyzer "Humareader single" (Germany).

Structural and functional parameters of the myocardium were evaluated using ultrasound of the heart. According to the de Simone formula for people with complicated and asymptomatic EH, the appropriate values of LV MMI were calculated - appropriate and inappropriate LVH, which takes into account the following indicators - gender, height, age and hemodynamic load of the left ventricle. ECG recording was performed according to the generally accepted method in 12 standard leads. Blood pressure measurements were performed according to the recommendations of WHO experts and ESC / ESH, ACC / AHA, ISH (2016-2020). Mathematical processing of the material was performed on a personal computer using the standard statistical package STATISTICA 10. To identify the phenotypes of patients used cluster analysis, namely the method of K-means.

Results and discussion

The etiology of 92% -95% of cases of essential hypertension is still not clearly defined. People with EH usually have a combination of several genetically determined abnormalities, but the phenotypes of these disorders can be adjusted by environmental factors, lifestyle and thus change the course of the disease. Therefore, important in the prognosis and promising for the patient is the impact on modifying risk factors and their prevention [2,9,10]. Using direct stepwise analysis for indicators that may affect the development of CHF on the background of EH in the matrix for discriminant analysis included interval indicators: age, BMI, concentration of CT-1 in blood plasma, LDL cholesterol, LA size, presence or absence of DD, inappropriate LVH, level of SBP and DBP.

The evaluation of the obtained results by analyzing the values of Λ -Wilkes (0.13), χ^2 (311), as well as Canonical R (0.95) - allows us to consider the presented model useful. The next step of the study was to conduct a cluster analysis of these indicators. Then the selected indicators were translated into an interval scale: age 1-40-50 years, 2-51-60 years; body weight using the formula for calculating BMI - 1-normal, 2-overweight, 3-obesity; LDL cholesterol in accordance with the recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia 1- <2.6 mmol / l, 2 -> 2.6 mmol / l, LVH- 1- appropriate LVH, 2 - inappropriate LVH; LA: 1- <4.0 cm., 2 -> 4.0 cm.; DD: 1 - normal, 2- diastolic dysfunction of the I degree, 3- II degree, 4-III degree, blood pressure - 1-130-139 / 85-89 mm Hg, 2-140-159 / 90- 99 mm Hg, 3- 160-179 / 100-109 mm Hg, 4->180 / >110 mm Hg. Using ROC-analysis calculated the threshold level of CT-1 in blood plasma - 303.81 pg / ml (sensitivity-87.5%, specificity-92%), so respectively 1- <303.81 pg/ml, 2-> 303.81 pg/ml. Then the indicators were standardized for further analysis. Two clusters selected. It was found that 1 cluster included 42 people with asymptomatic EH, and the cluster of 2- 8 people with asymptomatic EH, and 50 people with complicated EH. With the help of a cluster

portrait (Fig. 1) it is determined that cluster 2 has not only higher anthropometric and laboratory indicators of hemodynamics, which are associated with a more severe course of EH but also a higher concentration of CT-1 in blood plasma. Thus, individuals who can be assumed to be the second variant of the phenotype may have a worse prognosis.

However, the question arises as to the importance of determining both the plasma concentration of CT-1 and the genotype variant of the coding gene.

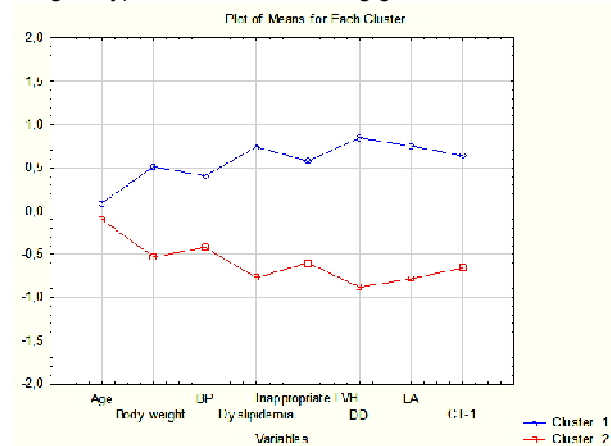


Fig. 1 Cluster portrait - the values of parameters within the distributed clusters

The next step of the study was to study the frequency distribution of genotypes of the CT-1 gene in these clusters (Table 1). The frequency distribution of genotypes of the CT-1 gene in men with EH, residents of the Podolsk region of Ukraine, corresponded to the Hardy-Weinberg equilibrium. Due to the low incidence of genotype AA, individuals with carriers of genotypes bearing the A allele (GA and AA), it was decided to combine into one group - carriers of genotypes GA + AA. Thus, among patients included in cluster 2, individuals with the GG + AA genotype of the CT-1 gene predominate.

Table. 1
Frequency of genotype distribution of CT-1 gene in clusters, %

| | GG genotype | GA + AA genotypes | p |
|------------------|--------------|-------------------|--------|
| Cluster 1 (n=42) | 47.62 (n=20) | 52.38 (n=22) | p>0.05 |
| Cluster 2 (n=58) | 25.86 (n=15) | 74.14 (n=43) | p<0.05 |

To reflect the results of the study more accurately, as well as their applied individualization for a particular man with EH, we applied linear discriminant Fisher's analysis with the creation of a mathematical model of disease prognosis for persons classified in the 1st and 2nd cluster in the form of a scheme of classification equations. The model of the prognosis of the disease in men with asymptomatic and complicated EH, aged 40-60 years, residents of the Podolsk region of Ukraine who are included in the 1st and 2nd cluster is as follows:

(1) Cluster 1 = - 251.38 + 14.26 * Age + 3.63 * DD + 110.94 * LDL cholesterol - 0.036* CT-1 + 9.91 * LA + 7.20 * BP + 4.76 * body weight + 3.31* inapp. LVH.

(2) Cluster 2 = - 311.65 + 15.66* Age + 12.28 * DD + 118.53 * LDL cholesterol - 0.014* CT-1 + 12.17 * LA + 7.95 * BP + 7.39 * body weight + 4.21* inapp. LVH.

The model is valid for the value (Wilks' Lambda = 0.21; F = (7.92) 50.24; p = 0.0001). The overall accuracy

of the method was 97.9%, the sensitivity of the method is - 95.55%, specificity - 90.29%. The patient's prognosis will belong to the cluster for which the classification equation will be higher than the other. If the obtained numerical value is greater in formula (1) - this indicates that the patient with a probability of 90.29% has a better prognosis of EH of varying severity, and if the numerical value is greater in formula (2) - examined with probability 95.55% have a risk of developing CHF due to EH.

Cluster analysis, namely k-means, is quite common in various fields of medicine and beyond. Anthropologists J. Chekanovsky began using this analysis in 1911, and Driver and Kroeber in 1932. In 1944, the method began to be widely used to classify the theory of signs in the psychology of personality [11]. According to the literature, cluster analysis was performed in patients with EH, namely in the Chinese population to identify the main factors in the development of coronary heart disease and EH in Europe to determine the factors influencing such complications of EH as stroke [8,12]. Lozynska M.S. used this analysis to identify the phenotypic portrait in men with EH carriers of polymorphic variants of the aldosterone synthase gene [Lozinskaya MS]. The data obtained in our study suggest that men who entered cluster 2 have a more unfavorable prognosis of EH. Among them, carriers of GA + AA genotypes are significantly more common ($p < 0.05$). For practical use, discriminant equations are calculated for each cluster, which include not only well-known anthropometric, laboratory and ultrasound indicators, but also a new biomarker KT-1.

Conclusions

1. By means of the cluster analysis the phenotypic portrait of the patient (cluster) in which to known indicators is allocated (age, body weight, blood pressure, in-app. LVH, LDL cholesterol, LA, DD) growth which is characterized by a worse prognosis of EH is added to a higher concentration of CT-1 in blood plasma.

2. Among men who have a more unfavorable course of EH, carriers of GA + AA genotypes are more common ($p < 0.05$), which may indicate an unfavorable prognosis in carriers of these variants of the genotype of the CT-1 gene.

3. Using discriminant Fisher analysis, a mathematical model was created to individualize the prognosis of EH in men.

References

1. Sánez Tähtisalo H, Ruotsalainen S, Mars N, et al. Human essential hypertension: no significant association of polygenic risk scores with antihypertensive drug responses. *Sci Rep* 2020; 10:11940 <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68878-3>

2. Carey RM, Muntner P, Bosworth HB, Whelton PK. Prevention and Control of Hypertension: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(11):1278-1293. doi:10.1016/j.jacc.2018.07.008

3. Goropko OY. Obesity and hypertension: modern views on the pathogenesis, diagnosis and treatment. *Family Medicine* 2019; 2 (82): 18-24

4. Skibchik VA, Chronic heart failure: new approaches to diagnosis and treatment. *Medicines of Ukraine* 2016; 10 (206): 34-41 [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2016.10\(206\).207666](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2016.10(206).207666)

5. Pemberton CJ, Raudsepp SD, Yandle TG, et al. Plasma cardiotrophin-1 is elevated in human hypertension and stimulated by ventricular stretch. *Cardiovasc Res* 2005;68:109-17.

6. Pennica D, Swanson TA, Shaw KJ, Kuang W J, et al. Human cardiotrophin-1: protein and gene structure, biological and binding activities, and chromosomal localization. *Cytokine*. 1996; 8(3):183-189. <https://doi.org/10.1006/cyto.1996.0026>

7. Weatherall M, Shirtcliffe P, Travers J, Beasley R. Use of cluster analysis to define COPD phenotypes. *European Respiratory Journal* 2010; 36 (3):472-474; doi: 10.1183/09031936.00035210

8. Guo Q, Lu X, Gao Y. et al. Cluster analysis: a new approach for identification of underlying risk factors for coronary artery disease in essential hypertensive patients. *Sci Rep* 2017; 7: 43965. <https://doi.org/10.1038/srep43965>

9. Curfman G, Bauchner H, Greenland P. Treatment and Control of Hypertension in 2020: The Need for Substantial Improvement. *JAMA*. 2020; 324(12):1166-1167. doi:10.1001/jama.2020.13322

10. Pashkova Yu.P. Polymorphism of the brain natriuretic peptide gene and plasma concentrations of M - and C - natriuretic peptides in men with hypertension complicated by chronic heart failure. Clinical significance: author's ref. dis. of cand. of med. sciences. State Institution "National Research Center" Institute of Cardiology named after Academician MD Strazheska "of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2017.

11. Blashfield RK, Aldenderfer MS. The Methods and Problems of Cluster Analysis. In: Nesselroade J.R., Cattell R.B. (eds) *Handbook of Multivariate Experimental Psychology. Perspectives on Individual Differences*. Springer, Boston, MA. 1988 https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0893-5_14

12. Aszalós Z, Barsi P, Vitrai J. et al. Hypertension and clusters of risk factors in different stroke subtypes (an analysis of Hungarian patients via Budapest Stroke Data Bank). *J Hum Hypertens*. 2002; 16:495-500 <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001428>

13. Lozynska MS. Hereditary preconditions for myocardial remodeling in men with hypertension, residents of the Podolsk region. Diagnostic and clinical significance. Clinical significance: author's ref. dis. ... doctor of philosophy. Vinnytsia National Medical University. MI Pirogov Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2020.

Матеріал надійшов до редакції 00.10.2020

© Nevoit G.V.

UDC 616-071:615.84

DOI <https://doi.org/10.31718/mep.2020.24.5-6.05>

POSSIBILITIES OF ELECTRO-PHOTONIC EMISSION ANALYSIS IN THE REPRESENTATION OF SYSTEM INFORMATION ENERGY PROCESSES OF THE HUMAN ORGANISM

Nevoit G.V.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

This research work is a fragment of the initiative research project "Development of algorithms and technology for introducing a healthy lifestyle in patients with non-communicable diseases based on the study of psycho-emotional status" (State registration No. 0116U007798, UDC 613:616-052:159.942:616-03).

У статті представлені результати визначення клініко-діагностичного потенціалу використання аналізу електрофотонного викиду з пальців людини під час об'єктивного структурованого клінічного обстеження. Мета дослідження - оцінка клінічних та діагностичних можливостей аналізу електрофотонної емісії у відображенні системних інформаційних енергетичних процесів людського організму для підвищення ефективності заходів щодо запобігання та лікування НІЗ шляхом поліпшення діагностики та профілактики шляхом впровадження сучасних наукомістких технологій та розробки магнітоелектрохімічної концепції обміну речовин. Представлені результати відкритого, нерандомізованого, контрольованого дослідження 56 функціонально здорових респондентів, які систематично не займаються спортом. Аналіз електрофотонної емісії був виконаний на сертифікованому вимірювальному приладі - камері Біовел ГРВ 2.0 (Bio-Well, Росія-США). В результаті дослідження встановлено різні рівні функціонального стану та різний ступінь здоров'я у респондентів. Метод аналізу електрофотонної емісії дозволяє на основі обробки даних стосовно інтенсивності та характеру локалізації емісії фотонів з пальців рук респондента розрахувати параметри стану метаболізму речовин на тканинному рівні та опосередковано оцінити загальний функціональний стан пацієнтів. Аналіз аналізу електрофотонної емісії пропонується авторами для можливого використання в клінічній медицині з метою об'єктивної оцінки енергетичного статусу пацієнта.

Ключові слова: неінфекційні захворювання, об'єктивне клінічне обстеження, аналіз електрофотонної емісії.

The article presents the results of determining the clinical and diagnostic potential of using the electro-photonic emission analysis from human fingers during an objective structured clinical examination. The aim of the study is to assess the clinical and diagnostic capabilities of electro-photonic emission analysis in the reflection of systemic information energy processes of the human body to increase the effectiveness of measures to prevent and treat NCDs by improving their diagnosis and prevention through the introduction of modern science-intensive technologies and scientific magnetoelectrochemical concept of metabolism. The results of the open, non-randomized, controlled study of 56 functional respondents who do not systematically engage in sports are presented. The electro-photonic emission analysis was performed on a certified measuring device Bio-Well GDV Camera 2.0 (Bio-Well, Russia-USA). Different levels of functional status and different degrees of health were established as a result of the study. The method of electrophoton emission analysis allows us to calculate the parameters of the state of metabolism of substances at the tissue level and indirectly assess the general functional state of patients based on data processing regarding the intensity and nature of localization of photon emission from the fingers of the respondent. The method for the electro-photonic emission analysis is recommended by the authors for possible use in clinical medicine in order to objectively assess the energy status of the patient.

Key words: non-communicable diseases, objective structured clinical examination, electro-photonic emission analysis.

Introduction

Non-communicable diseases (NCDs) are a significant world-class medical and social problem. NCDs cause deaths of 41 million people each year. NCDs lead to disability and mortality of about 15 million people of working age each year. NCDs is a background pathology for a significant number of patients. NCDs worsen their quality of life and the course of comorbid diseases. NCDs worsen the course of COVID-19 coronavirus infection as well. These facts determine the urgency of further search for new approaches and ideas to solve the problem of NCDs [1].

Scientific and technological progress of fundamental scientific fields has deepened the understanding of the structure and electromagnetic properties of matter of

animate and inanimate nature. It is established that all matter has an electromagnetic structure. Modern ideas about the structure of the atom are based on the standard model of fundamental interaction and quantum field theory. The atom has both corpuscle and field properties (corpuscular-wave dualism) and it consists at the subatomic level of diametrically opposed supersymmetric complementary field structures/fermions. Fermions are connected by field connections/bosons according to modern fundamental knowledge. The principles of the structure of atoms are universal for all living and inanimate matter of the Universe. Thus, modern fundamental knowledge about the electromagnetic organization of matter determines the possibility of a fundamentally different interpretation of the human body. The human body

*To cite this English version: Nevoit G.V. Possibilities of electro-photonic emission analysis in the representation of system information energy processes of the human organism. // The Medical and ecological problems. – 2020. - Vol 24, № 5-6. - P. 17-20

can now be described as a complex of field structures of different tissues and organs with individual frequency characteristics/physical fields (infrared, optical, magnetic, electromagnetic, acoustic, electrostatic) as well. Physical electromagnetic fields of the human body are generated in the process of life and they are an adequate reflection of the biophysical reality of the phenomenon of life. The wave electromagnetic characteristics of the atom are the primary information carrier. It is the electromagnetic characteristics of atoms that determine its properties and the properties and manifestations of the material objects of animate and inanimate nature formed by them. The human body is an atomic conglomerate as well. The human body is formed according to the universal laws of fundamental atomic / nuclear interaction as well. Electromagnetic wave manifestations of the human body are combinations of electromagnetic characteristics of all its atoms of different hierarchical levels of interaction, respectively. We continue to study this cluster of scientific knowledge from the standpoint of systems medicine. This cluster of research is promising, as the new knowledge gained can help generate other innovative approaches to solving the problem of NCDs by developing the views of the magneto-electrochemical concept of metabolism, which we propose [1].

Human skin is a complex formation with heterogeneous electrical properties. The skin is involved in metabolism and it has an energy-information connection with the internal organs and the external environment. The fingers of the extremities are fractal parts of the human body and the study of the electromagnetic properties of their skin continues to be of fundamental scientific interest. The electro-photon emission analysis (EPEA) from human fingers is proposed by us as one of the promising methods of studying the systemic electromagnetic energy processes of the human body in an objective structured clinical examination of the patient [2].

The aim of the study is to assess the clinical and diagnostic capabilities of EPEA in the reflection of systemic information energy processes of the human body to increase the effectiveness of measures to prevent and treat NCDs by improving their diagnosis and prevention through the introduction of modern science-intensive technologies and scientific magneto-electrochemical concept of metabolism.

Materials and methods

Open, non-randomized, controlled study was performed on the basis of the educational and practical center of biophotonics and valeology of the Department of Internal Medicine and Emergency Medicine of the Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education at Ukrainian Medical Stomatological Academy (UMSA) and physiotherapy department of the municipal enterprise "M.V. Sklifosovsky Regional Clinical Hospital of the Poltava regional council". The EPEA study of the control group of functionally healthy respondents was a fragment of it. Full EPEA with 10 fingertips was done three times (in the background, after orthostatic test, after dynamic test - 7 squattings) 56 functionally healthy respondents (students, interns, clinical residents of UMSA) who do not engage in sports activities regularly; (median age - 23 (19; 35) years, men - 18 (32%).

The EPEA was performed on a Bio-Well GDV Camera 2.0 (Bio-Well, Russia-USA). This instrument is being used in a wide range of scientific and practical applications in 70 countries. Bio-Well camera has CE, EU and FDA certifications. This method, promising for medicine, was based on the physical phenomenon of the electro-photon emission – flow of electrons from a conductive object under the influence of high frequency high intensity electro-magnetic impulse that creates photonic emission (Glow) in the air gas discharge visualization (GDV). The modern digital software package Electro-Photon Imaging (EPI) was used as the basis for recording the parameters of the phenomenon of electro-photon emission from human fingers in the Bio-Well GDV Camera 2.0 device and analyzing the results. The EPI is based on computer image analysis of photons, emitted by a subject in strong impulse electromagnetic field. We used the Full scan mode in our study. Full Scan was regime of capturing GI of human fingers (all ten) in the Bio-Well Software that allows to get maximum parameters about functional (energetic) state of a person, his/her systems and organs, based on intersection of each finger into sectors according to acupuncture points concept and more than 20 years of clinical studies. Direct and calculated parameters were evaluated by us: the *Area* (S, number of pixels of the Glow Image (GI); it is ratio of area of the finger emission to the glow area of calibration cylinder (for sector or whole image); the *Normalized Area* is the ratio of GI area to the area of the inner oval; the *Intensity* is average intensity of all the pixels from the GI; the *Energy of Glow* (E, Joules/J; it is an integral indicator of functional state; it is a numerical estimate of the energy from the photographed emission of photons multiplied by the area, intensity and the correction factor); the *Stress* (c.u.; it is an integral parameter of the functional state of a person, it is a numerical assessment of the psychoemotional and functional state of the examined person, based on the assessment of the curvature of the outer contour of the photon emission of the fingers); the *Form Coefficient* (FC; it is calculated according to the formula: $FC=L^2/S$, where L is the length of the GI external contour and S is the GI Area; it reflects the degree of roughness of the outer contour of the photon emission image. it is assessed for each finger of the hand, for fingers on both hands and separately for the right and left hands in average parameters.); the *Entropy Coefficient* (EC; it is the ratio of outer contour to the inner contour lengths); the *Balance* (B, %), *Balance left* (BL, %) and *Balance right* (BR, %) reflect the presence or absence of asymmetry (the phenomenon of lateralization); the *Energy Field* (EF) is an abstract parameter, it is the result of a computer simulation of emission from ten fingers; left and right *Energy Field Energy* (E_{EFL} , E_{EFR} , J); left and right *Energy Field Area* (S_{EFL} , S_{EFR} , c.u.) [1, 3-5].

Statistical analysis was performed using the Prism 5.0 software package. The data obtained are presented as mean values with their mean error ($M \pm m$). Wilcoxon matched-pairs signed rank test were used to determine the statistical significance of differences between groups. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results and discussion

The results of the survey of the group are shown in Table 1.

Table 1
Comparative characteristics of the parameters of the EPEA.

| Indicator | background state | orthostatic test | | dynamic test | |
|-------------------------|------------------|------------------|---|--------------|---|
| | Data 1 | Data 2 | two-tailed P value; one-tailed P value | Data 3 | two-tailed P value; one-tailed P value |
| Stress, c.u. | 3.68±0.70 | 3.63±0.86 | P ₁₋₂ =0.36; P ₁₋₂ <0.0007 | 3.55±0.55 | P ₁₋₃ =0.13, P ₂₋₃ =0.93; P ₁₋₃ <0.0001, P ₂₋₃ <0.0001 |
| E*10 ⁻² , J | 52.49±3.57 | 53.41±3.51 | P ₁₋₂ <0.001; P ₁₋₂ <0.0001 | 53.42±3.45 | P ₁₋₃ =0.001, P ₂₋₃ =0.83; P ₁₋₃ <0.0001, P ₂₋₃ <0.0001 |
| B, % | 97.15±2.02 | 97.08±2.23 | P ₁₋₂ =0.73; P ₁₋₂ =0.341 | 97.27±2.17 | P ₁₋₃ =0.7, P ₂₋₃ =0.68; P ₁₋₃ =0.06, P ₂₋₃ =0.44 |
| BL, % | 91.74±6.32 | 92.92±5.94 | P ₁₋₂ =0.09; P ₁₋₂ =0.006 | 92.72±5.53 | P ₁₋₃ =0.18, P ₂₋₃ =0.76; P ₁₋₃ =0.12, P ₂₋₃ =0.21 |
| BR, % | 91.91±6 | 93.89±5.08 | P ₁₋₂ =0.17; P ₁₋₂ =0.07 | 93.68±4.83 | P ₁₋₃ =0.09, P ₂₋₃ =0.98; P ₁₋₃ =0.17, P ₂₋₃ =0.31 |
| FC | 2.72±0.26 | 2.76±0.23 | P ₁₋₂ =0.23; P ₁₋₂ <0.0001 | 2.76±0.22 | P ₁₋₃ =0.19, P ₂₋₃ =0.55; P ₁₋₃ <0.0001, P ₂₋₃ <0.0001 |
| EC | 2.46±0.26 | 2.52±0.24 | P ₁₋₂ =0.01; P ₁₋₂ <0.0001 | 2.53±0.23 | P ₁₋₃ =0.01, P ₂₋₃ =0.44; P ₁₋₃ <0.0001, P ₂₋₃ <0.0001 |
| S _{EF} L, c.u. | 71887±6356 | 73784±5737 | P ₁₋₂ <0.0001; P ₁₋₂ <0.0001 | 74021±5582 | P ₁₋₃ =0.0003, P ₂₋₃ =0.62; P ₁₋₃ <0.0001, P ₂₋₃ <0.0001 |
| E _{EF} L, J | 33.57±4.12 | 33.8±3.72 | P ₁₋₂ =0.0002; P ₁₋₂ <0.0001 | 34.01±3,6 | P ₁₋₃ =0.0001, P ₂₋₃ =0.38; P ₁₋₃ <0.0001, P ₂₋₃ <0.0001 |
| S _{EF} F, c.u. | 70100±5564 | 71675±5534 | P ₁₋₂ <0.0001; P ₁₋₂ <0.0001 | 72101±52100 | P ₁₋₃ =0.0001, P ₂₋₃ =0.31; P ₁₋₃ <0.0001, P ₂₋₃ <0.0001 |
| E _{EF} F, J | 31.69±3.66 | 32.83±3.71 | P ₁₋₂ <0.0001; P ₁₋₂ <0.0001 | 33.06±3.46 | P ₁₋₃ =0.0001, P ₂₋₃ =0.38; P ₁₋₃ <0.0001, P ₂₋₃ <0.0001 |
| S _{EF} R, c.u. | 72189±6176 | 73759±5900 | P ₁₋₂ =0.0005; P ₁₋₂ <0.0001 | 74064±5161 | P ₁₋₃ =0.0003, P ₂₋₃ =0.55; P ₁₋₃ <0.0001, P ₂₋₃ <0.0001 |
| E _{EF} R, J | 32.72±3.89 | 33.74±3.85 | P ₁₋₂ =0.0092; P ₁₋₂ <0.0001 | 33.91±3.41 | P ₁₋₃ =0.0002, P ₂₋₃ =0.69; P ₁₋₃ <0.0001, P ₂₋₃ <0.0001 |

The group analysis showed that the energetic functional state of the group respondents was within the normal range. The group has a relatively average optimal energy level. This may be due to the lack of regular physical activity and physical inactivity. The stress level is set above normal in the group, and it corresponds to the level of anxiety. Balance and energy field readings are normal in group data analysis. The results obtained refer the respondents to the second health group according to the works of the authors of the methodology.

The practical value of the EPEA method consists in the ability to diagnose the preclinical stage of NCDs by assessing the level of health, functional status and energy reserve. The authors of the methodology have developed a practical classification of health groups: the first group includes absolutely healthy respondents with a high quality of psychosomatic health; the second group includes functionally healthy respondents with functional changes in psychosomatic status and stigmas of a pre-morbid state; the third group includes respondents with existing risk factors for NCDs and chronic diseases of internal organs in remission. The respondents we surveyed are not completely healthy and can be attributed to the second or third health group according to the analysis of personal EPEA indicators. The optimal stress level was diagnosed in 8(14%), anxiety was diagnosed in 32(57%), the average stress level was diagnosed in 15(27%) respondents. Clinical interpretation is recommended as follows: 0-2 c.u. - calm state; 2-3 - optimal condition; 3-4 c.u. - anxiety; 4-6 c.u. - average condition; 6-8 c.u. - increased stress levels; 8-10 - distress.

Energy level is a key integral indicator of the EPEA method. The uniqueness and clinical value of the EPEA

method lies in the ability to objectively assess energy processes at the tissue level. Systemic energy processes occur in living biological tissues due to the intermolecular transport of excited electrons and the migration of electrical excitation energy without detachment from the donor molecule. The biomolecule converts the nonspecific chemical energy of adenosine triphosphate into molecule-specific energy quanta/solitons. Solitons combine into two streams in the processes of functioning of living matter. All energy consumed by the body is included in a powerful "biochemical" flow/"quantum packets". It moves mainly along biopolymer chains, and it maintains their structure, mechanical conformations and chemical interactions. The second stream is a significantly weaker "control" stream ("one-quantum processes"). The quanta of this flux interact resonantly with the molecules. The "control" flow combines biopolymers with their aqueous environment into a single multimolecular complex. All biopolymers of the body are elements of a single organismic system, which is in a self-consistent state due to this. Living molecules and human tissues emit photons during metabolism. This phenomenon was discovered in the XXI century, and it was named ultra-weak photon emission (UPE). Today, the spectrum and intensity of a person's UPE is considered recognized, and the main source, statistical distribution, fractality is partially understood. Ultrasensitive digital equipment is required for UPE registration and this limits its use in clinical medicine. The EPEA method is widely available in medicine, and it displays similar energy tissue processes with electrical stimulation of photon emission from human tissue. The physical essence of the EPEA method is based on the occurrence of an electric discharge when short (3-5

μs) pulses of an electromagnetic field are applied. This leads to the ionization of the molecules of the gaseous medium due to the emitted electrons and photons, the charging of the surface, and this causes the transport of electrons from the surface of the human fingers along the structural complexes of biomolecules into the chain of flow of pulsed electricity. The phenomenon of electro-photonic emission is visible and is recorded by a digital camera for further analysis. Thus, the EPEA method allows us to determine indirectly the energy state of the molecular level of functioning of the structures of protein-lipid complexes. Clinical interpretation of the energy level is recommended as follows: 0-20 J - low level, 20-40 J - low level, 40-70 J - optimal, 70-90 J - high level, 90-100 J high level. The state of absolute health is characterized by relatively high levels of energy. 15(27%) surveyed respondents had relatively low indicators of the optimal level - <50 J. At the same time, the median energy was 52.89(44.18; 59.64) J. This indicates that the energy processes at the tissue level in the respondents are less intense due to the lack of regular physical activity and physical inactivity.

Energy balance readings are important for clinical interpretation. Clinical interpretation of the energy balance between the left and right photon emission rates is recommended as follows: 0-50% - very low balance; 50-90% - low balance; 90-100% is the optimal balance. In clinical interpretation of the imbalance between the total energy of the luminescence of organs and systems (represented on both hands), expressed as a% deviation from their mean value, the following is recommended: 0-5% - the optimal balance between the left and right sides; 5-10% - medium imbalance - a temporary adaptive response of the body to internal or external processes; 10% -> 15% - severe imbalance - adaptation to extreme influences. The detection of the lateralization syndrome (the phenomenon of significant energy asymmetry) corresponds to disorders of the autonomic nervous system (autonomic lability) and this is an objective sign of a decrease in adaptation reserves and a violation of energy homeokinesis. The phenomena of local energy attenuation are also taken into account. The optimal level of balance was noted for all respondents. This is due to the presence of significant reserves in the young organism. However, 14 (25%) people had normal balance of organs on the left and right. Lateralization syndrome was detected in 42 (75%) respondents. This indicated that they had disorders of the autonomic nervous system and that they did not have a state of absolute health [3-5].

The deviations in the functional status of the respondents identified by the EPEA method were confirmed by the results of valeological testing, monitoring of body composition, and a study of the state of the autonomic nervous system using a short recording of heart rate variability. All of these studies identified functional inconsistencies and risk factors for NCDs in the respective respondents.

The dependence of the energetic functional status of the respondents on physical activity was established in the study. Indicators in dynamics after orthostatic and dynamic tests were significantly different (Table 1).

Conclusions

The EPEA method made it possible to objectively assess the systemic informational energy processes in functionally healthy young respondents who do not regularly engage in sports activities and to reveal the stigma of non-compliance of the functional state with the criteria of absolute health.

The EPEA method is a modern high-tech available valid instrumental technique for an objective assessment of systemic information energy processes of the tissue level of metabolism and the body as a whole.

EPEA can be recommended for clinical use in objective structured clinical examination.

Asthenovegetative syndrome remains the only clinical symptom complex without objective validation. Therefore, the study of the parameters of the functional state in this category by the EPEA method is of scientific interest and is a prospect for further research.

There is no conflict of interest.

References

1. Mintser O.P., Potiazhenko M.M., Nevoit G.V. Evaluation of the human bioelectromagnetic field in medicine: the development of methodology and prospects are at the present scientific stage. *Wiadomości Lekarskie*, 2019;5, II: 1117-1121. doi: 10.36740/WLek202006139
2. Bio-Well Manual. 2019. [Internet]. Available from: <https://www.iuab.org/2019-bio-well-user-manual/>
3. Korotkov K. Energy Fields Electrophotonic Analysis in Humans and Nature: Energy Fields Analysis. San Petersburg; 2014, 237 p.
4. Korotkov K. Review of EPI papers on medicine and psychophysiology published in 2008-2018. *Int J Complement Alt Med.*, 2018;11(5):311-315. (in English)
5. Korotkov K.G. Principles of the human body functioning and their applications in integrative medicine (review). *J Appl Biotechnol Bioeng.*, 2018;5(6):346-348. (doi:10.15406/jabb.2018.05.00163)

Матеріал надійшов до редакції 15.10.2020

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Колісник І.Л

УДК: [616-099-02:543.272.455]-092.9-07:616.15- 078: [577.175.823:577.112.387].088.6

DOI <https://doi.org/10.31718/mep.2020.24.5-6.06>

ІНТЕНСИВНІСТЬ СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ У КРОВІ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ФТОРИДУ НАТРІЮ

Колісник І.Л

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків

Вплив фторид-іона як хімічного агента впливає на метаболізм, зміна якого проявляється в функціональних і структурних змінах. До кінцевих стабільних метаболітів NO відносяться нітрит і нітрат-аніони (NO₂, NO₃), визначення концентрації яких є непрямим методом оцінки інтенсивності синтезу NO. Концентрація NO є головним фактором його чисельних біоефектів (регуляторного, захисного, пошкоджуючого). При низьких концентраціях NO переважають прямі ефекти, спрямовані на підтримку гомеостазу, наприклад, судинної, дихальної та нервової систем; при високих концентраціях NO – переважають непрямі ефекти, зумовлені, перш за все, утворенням пероксинітриту. Відомо, що при підвищенні в організмі швидкості вільнорадикальних реакцій NO може вступати у реакцію з супероксидним аніон-радикалом з утворенням пероксинітриту – високо реакційної сполуки з деструктивними властивостями по відношенню до білків і ліпідів. Пероральне введення щурам фториду натрію (ФН) у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50 призводить, протягом перших 30 діб, до підвищення у плазмі крові вмісту нітрит- і нітрат-аніонів, що опосередковано свідчить про надлишкову продукцію оксиду азоту, який у початкові терміни інтоксикації може виконувати компенсаторну роль, але у подальшому викликати патологічні реакції, пов'язані з активацією оксидативного стресу. Зниження нітрит- і нітрат-аніонів наприкінці тривалої дії ФН опосередковано свідчить про зменшення генерації оксиду азоту, що може бути пов'язано, зокрема, з підвищенням концентрації пероксинітриту в результаті використання оксиду азоту у реакції з супероксидним аніон-радикалом і дефіцитом антиоксидантних ферментів.

Ключові слова: фторид натрію, оксид азоту, інтоксикація, нітрит-аніони, нітрат-аніони

Вступ

Сполуки фтору широко поширені в природі і є виробничим забруднювачем [1]. У вільному стані фтор в природі не існує, однак утворює неорганічні і органічні комплексні сполуки - фториди, зміст яких в Земній корі становить приблизно 0,06-0,09%. Відомо, що низькі концентрації фтору необхідні для нормального росту і розвитку організму. Однак при надмірному надходженні в організм відбуваються значні порушення функції життєво важливих органів, пошкодження клітин, некроз. Вплив фторид-іона як хімічного агента впливає на метаболізм, зміна якого проявляється в функціональних і структурних змінах. На рівні ушкоджують фактори включають кілька патогенетичних механізмів, а саме: порушення енергетичного забезпечення процесів, що протікають в клітині і пошкодження мембранних структур і ферментних систем клітини [2]. Фторид натрію (ФН) є метаболічною отрутою, і в першу чергу має мембранопошкоджуючий ефект. При хронічній хімічній навантаженості виникають системні зміни функціонального стану організму на всіх рівнях інтеграції, або синдром екологічно обу-

мовленого зниження резистентності організму. Результатом розвитку цього синдрому є ефект хімічної модифікації, тобто збільшення числа і погіршення перебігу захворювань тих чи інших органів на тлі зниження імунних показників і порушення захисно-адаптаційних можливостей [3]. При збільшенні кількості фториду натрію в організмі виникають захворювання ЦНС, ендокринної системи, органів травлення, зокрема печінки. В експерименті встановлено, що при тривалому впливові фториду натрію в печінці діагностується білкова і жирова дистрофія, поява в крові продуктів перекисного окислення ліпідів. Ступінь патогенного впливу при розвитку стрес-реакції багато в чому визначається станом стрес-лімітуючих систем, зокрема, системи оксиду азоту (NO). Доведено, що NO-залежна регуляція центральних ланок стрес-реакції забезпечується тим, що гіпофіз отримує від гіпоталамуса широко представлену NO-ергічну іннервацію [4]. Виявлена властивість NO модулювати вивільнення основних стрес-гормонів гіпофізу дозволяє припустити важливу роль NO в регуляції його функціонування та попередженні надмірної

* Цитування при атестації кадрів: Колісник І.Л. Інтенсивності синтезу оксиду азоту у крові щурів під впливом фториду натрію. // Проблеми екології і медицини. – 2020. – Т. 24, № 5-6. – С. 21–24.

активації центральної ланки стрес-системи. У літературі є дані щодо можливості NO блокувати периферичний викид стрес-гормонів та захищати клітини й органи від стресорних пошкоджень [5]. Зокрема, у незначних концентраціях NO пригнічує вивільнення катехоламінів з надниркових залоз і симпатичних нервових закінчень, призводячи до обмеження стрес-реакції.

До кінцевих стабільних метаболітів NO відносяться нітрит і нітрат-аніони (NO_2 , NO_3), визначення концентрації яких служить непрямим методом оцінки інтенсивності синтезу NO [6]. Концентрація NO є головним фактором його чисельних біоефектів (регуляторного, захисного, пошкоджуючого). При низьких концентраціях NO переважають прямі ефекти, спрямовані на підтримку гомеостазу, наприклад, судинної, дихальної та нервової систем; при високих концентраціях NO – переважають непрямі ефекти, зумовлені, перш за все, утворенням пероксинітриту. Відомо, що при підвищенні в організмі швидкості вільнорадикальних реакцій NO може вступати у реакцію з супероксидним аніон-радикалом з утворенням пероксинітриту – високо реакційної сполуки з деструктивними властивостями по відношенню до білків і ліпідів [7].

Метою роботи було використання інтенсивності синтезу NO за умов тривалої фторидної інтоксикації.

Матеріал та методи дослідження

Дослідження проводилися на статевозрілих щурах лінії Wistar вагою 180-220 г, яких утримували у стаціонарних умовах віварію за постійної температури та природного освітлення у пластикових клітках на збалансованому харчовому раціоні. Щурів піддавали пероральній затравці за допомогою зонда водними розчинами фториду натрію щоденно одноразово протягом 60 діб у дозах 1/10, 1/100 і 1/1000 ДЛ₅₀, що відповідно становило 20 мг/кг, 2 мг/кг та 0,2 мг/кг маси тіла (середньолетальна доза фториду натрію для щурів, отримана перорально, становить 200 мг/кг) Всі маніпуляції проводили в стандартних умовах з 9⁰⁰ до 10⁰⁰, тварин виводили з експериментів через 24 години після останнього введення фториду натрію. Тваринам контрольної групи вводили відповідні об'єми питної води. Дослідження показників проводили через 10, 20, 30, 50 і 60 діб після початку експерименту. У кожній групі було по 10 тварин. Забій проводили шляхом декапітації гільйотинним ножом, попередньо анестезуючи тіопенталом натрію у дозі 50 мг/кг маси. Печінку перфузували охолодженим розчином до повного видалення слідів крові, видаляли, вирізали ділянки сполучної тканини, просушували на фільтрувальному папері, заморожували й зберігали в рідкому азоті. Для отримання гомогенату печінки наважку тканини подрібнювали на холоді та гомогенізували у скляному гомогенізаторі Поттера з тефлоновим товчачиком в охолодженій середовищі виділення (0,25 М розчин сахарози, який готували на 0,01 М трис-НСІ буфері, рН-7,4 з додаванням 1 мМ ЕДТА). При роботі з тваринами керувались вимогами «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються в експерименті та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986 р.), Закону України №3447-IV від 21.02.2006 р «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Про інтенсивність синтезу NO в організмі щурів за умов тривалої фторидної інтоксикації судили за

вмістом у плазмі крові його кінцевих стабільних метаболітів – нітрит- і нітрат-аніонів (відображають сумарну відповідь всіх ізоформ NO-синтази). Вміст нітрит- і нітрат-аніонів у плазмі крові визначали спектрофотометрично при 540 нм за допомогою кольорової реакції з реактивом Грисса. Перед початком аналізу проводили осадження білків 0,5 н КОН та 5% ZnSO_4 . Оскільки реакція діазотування є специфічною тільки на нітрити, то для визначення нітратів проводили їх попереднє відновлення. Для обробки даних використовували статистичні методи.

Результати та їх обговорення

У щурів, токсифікованих ФН у дозі 1/10 ДЛ₅₀, спостерігалось вірогідне ($p < 0,001$) по відношенню до контрольної групи тварин підвищення рівня плазмових нітрит-аніонів у середньому на 43, 81 та 34 % відповідно на 10, 20 та 30-ту добу (рис. 1). На 50 та 60-ту добу спостереження вміст нітрит-аніонів у плазмі крові експериментальних тварин, навпаки, знижувався ($p \leq 0,002$) на 31 та 26 % (рис. 2).

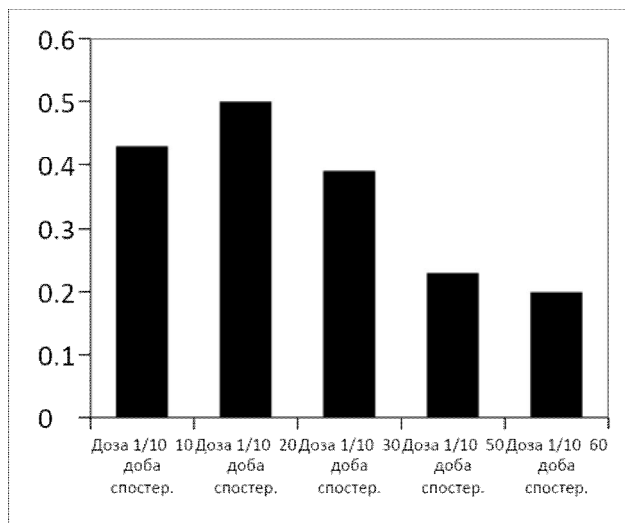


Рис. 1. Вміст нітрит-аніонів у плазмі крові щурів при дії фториду натрію у субтоксичних дозах ($n=10$; Ме [25%; 75%] або $M \pm s$)

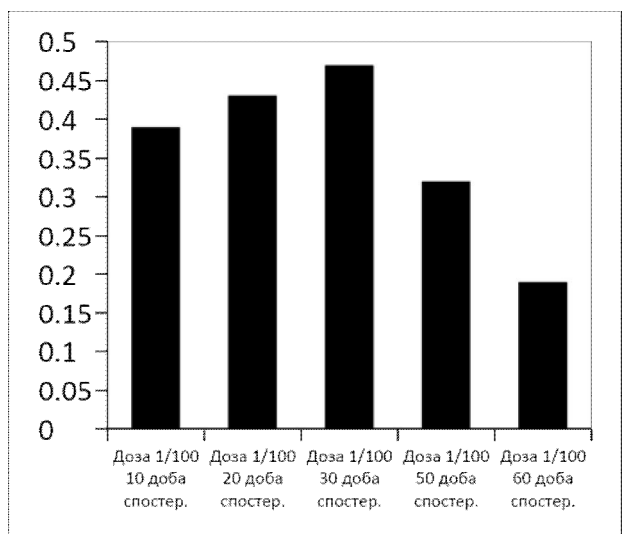


Рис. 2 Вміст нітрит- і нітрат-аніонів у плазмі крові щурів при дії фториду натрію у субтоксичних дозах ($n=10$; Ме [25%; 75%] або $M \pm s$)

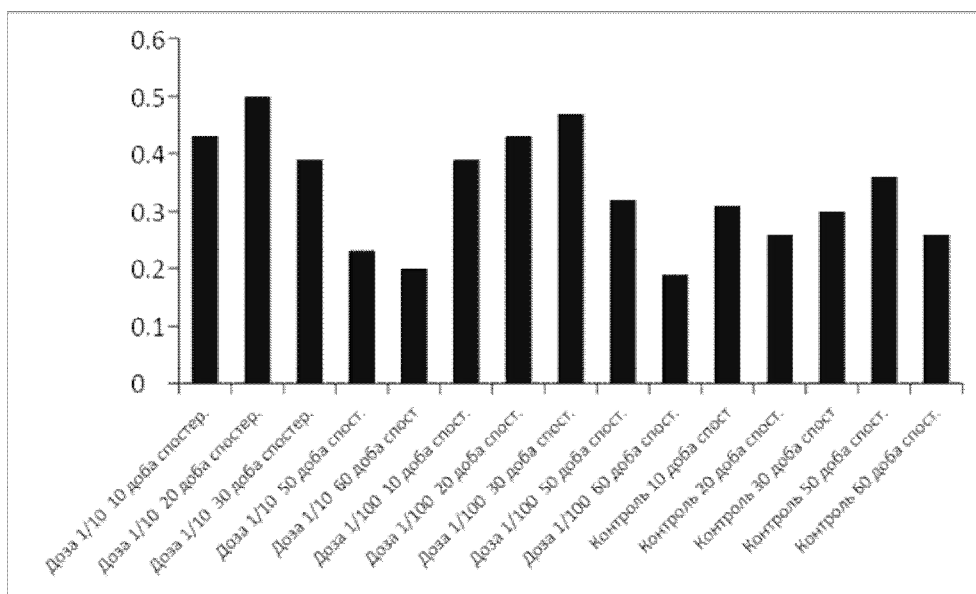


Рис. 3. Динаміка змін вмісту нітрит-аніонів (у % по відношенню до контролю) у плазмі крові щурів при токсифікації фторидом натрію у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50

Примітка: вміст у контрольній групі тварин прийнятий за 100 %

Введення тваринам ФН у дозі 1/100 ДЛ50 призвело також до статистично значимого ($p < 0,001$) збільшення вмісту плазматичних нітрит-аніонів на 10, 20 та 30-добу експерименту відповідно на 32, 59 і 61 %. На 50-ту добу рівень нітрит-аніонів наблизився до рівня тварин контрольної групи ($p = 0,162$), а на 60-ту добу – знизився ($p = 0,001$) в середньому на 30 %.

Результати свідчили про статистично значиме ($p < 0,001$) по відношенню до контрольної групи тварин підвищення концентрації нітрат-аніонів у плазмі крові щурів, яким вводили ФН у дозі 1/100 ДЛ50, на 10, 20, 30 та 50 добу відповідно на 45, 79, 71 та 34 %.

На 60-ту добу спостереження рівень нітрат-аніонів практично не відрізнявся від контролю ($p = 0,186$).

Дія ФН у дозі 1/100 ДЛ50 супроводжувалась поступовим підвищенням порівняно з контролем вмісту нітрат-аніонів у плазмі крові дослідної групи щурів: на 10-ту добу в середньому на 22 % ($p = 0,003$), на 20-ту добу – на 39 % ($p = 0,001$), на 30-ту добу – на 41 % ($p < 0,001$). На 50-ту добу спостереження відмічалось також збільшення рівня нітрат-аніонів на 13 %, але воно виявилось невіргодним ($p = 0,089$), тоді як на 60-ту добу, навпаки, спостерігалось вірогідне ($p = 0,011$) зниження на 17 % (рис. 3).

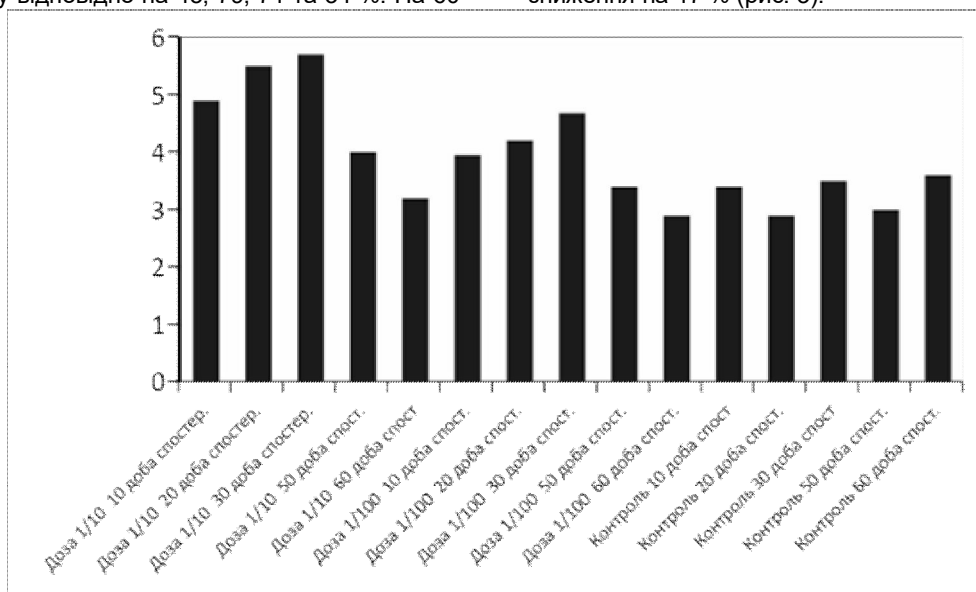


Рис. 3. Динаміка змін вмісту нітрат-аніонів (у % по відношенню до контролю) у плазмі крові щурів при токсифікації фторидом натрію у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50

Примітка: вміст у контрольній групі тварин прийнятий за 100 %

Отже, виявлене підвищення у плазмі крові щурів вмісту нітрит- та нітрат-аніонів при дії ФН у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50 опосередковано свідчить про надлишкову продукцію NO, що у початкові терміни інтоксикації може виконувати компенсаторну роль, але у подаль-

шому трансформуватись у патологічну реакцію з активацією оксидативного стресу. Як правило, надлишковий рівень кінцевих стабільних метаболітів NO пов'язують з гіперекспресією індукцибельної ізоформи NO-синтази (iNOS), що виникає в результаті оксида-

тивного стресу. iNOS продукує NO у кількості, що на кілька порядків перевищує продукцію NO ендотеліальною ізоформою NO-синтази та зумовлює стимулювання утворення вільних радикалів [7]. У результаті утворюється більша за норми кількість NO, що підтверджується збільшенням вмісту його кінцевих продуктів.

Виявлене зниження нітрит- і нітрат-аніонів наприкінці тривалої дії ФН опосередковано свідчить про зниження генерації NO, що може бути пов'язано з рядом причин, наприклад, з пригніченням активності NO-синтази, підвищенням концентрації перокси-нітриту в результаті використання NO у реакції з супероксидним аніон-радикалом, дефіцитом ферментів антиоксидантної системи, зменшенням попередника синтезу NO – аргініну або основного кофактора NO-синтази – тетрагідроптерину та ін. [8].

Висновки

Пероральне введення шурам ФН у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50 призводить протягом перших 30 діб до підвищення у плазмі крові вмісту нітрит- і нітрат-аніонів, що опосередковано свідчить про надлишкову продукцію оксиду азоту, який у початкові терміни інтоксикації може виконувати компенсаторну роль, але у подальшому викликати патологічні реакції, пов'язані з активацією оксидативного стресу. Зниження нітрит- і нітрат-аніонів наприкінці тривалої дії ФН опосередковано свідчить про зменшення генерації оксиду азоту, що може бути пов'язано, зокрема, з підвищенням концентрації пероксинітриту в результаті використання оксиду азоту у реакції з супероксидним аніон-радикалом і дефіцитом антиоксидантних ферментів.

Література

1. Alekhina DA, Zhukova AG, Sazontova TG. Low dose of fluoride influences to free radical oxidation and intracellular

- protective systems in heart, lung and liver. Technologies of living systems. 2016; 13(6): 4956.
2. Kazarina LN, Samarkina AN, Pursanova AE. Medical aspects of complex prophylaxis and treatment of fluorosis in the case of children living in endemic district. Medical almanac. 2015; (3): 172175.
3. Zhukova AG, Mikhailova NN, Yadykina TK, Alekhina DA, Gorokhova LG, Romanenko DV et al. Experimental studies of intracellular liver protective mechanisms in development of chronic fluorine intoxication. Occupational medicine and industrial ecology. 2016; (5): 2124
4. Akimov OY, Mischenko AV, Kostenko VO. Influence of combined nitrate and fluoride intoxication on connective tissue disorders in rats gastric mucosa. Archives of the Balkan Medical Union. 2019; 54(3):11-15. doi: 10.31688/ABMU.2019.54.3.03
5. Yelins'ka AM, Akimov OY, Kostenko VO. Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. Ukrainian Biochemical Journal. 2019; 91(1):80-85. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj91.01.080>
6. Akimov OYe, Kovalova IO, Kostenko VO. Correction of destructive changes in connective tissues of different organs during chronic nitrate and fluoride intoxication by nanosized silica oxide. Journal of Education, Health and Sport. 2019; 9(5):547-555. doi <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3238594>.
7. Akimov OYe, Mischenko AV, Kostenko VO. Correction of oxidative stress in gastric mucosa of rats by enterosorbents of different classes during chronic nitrate fluoride intoxication. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi. 2019; 19(2):103-106. doi 10.31718/2077-1096.19.2.103.
8. Akimov OYe, Kostenko VO. Superoxide and peroxy nitrite production in gastric mucosa of rats under combined nitrate-fluoride intoxication. Journal of the Grodno State Medical University. 2018; 16(6):730-734. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-6-730-734

Матеріал надійшов до редакції 02.11.2020

УДК: [616-099-02:543.272.455]-092.9-07:616.15- 078: [577.175.823:577.112.387].088.6

DOI <https://doi.org/10.31718/mep.2020.24.5-6.07>

INTENSITY OF NITRIC OXIDE SYNTHESIS IN THE BLOOD OF RATS UNDER THE INFLUENCE OF SODIUM FLUORIDE

Kolisnyk I.L.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

The influence of fluoride ion as a chemical agent affects the metabolism, the change of which is manifested in functional and structural changes. The final stable metabolites of NO include nitrite and nitrate anions (NO₂, NO₃), the concentration of which serves as an indirect method for estimating the intensity of NO synthesis. The concentration of NO is a major factor in its numerical biological effects (regulatory, protective). At low NO concentrations, direct effects aimed at maintaining homeostasis, such as the vascular, respiratory, and nervous systems, predominate; at high concentrations of NO, indirect effects prevail, due primarily to the formation of peroxynitrite. It is known that when the rate of free radical reactions in the body increases, NO can react with a superoxide anion radical to form peroxynitrite, a highly reactive compound with destructive properties against proteins and lipids. Oral administration of FN to rats in doses of 1/10 and 1/100 DL50 leads to an increase in the content of nitrite and nitrate anions in the blood plasma during the first 30 days, which indirectly indicates excess production of nitric oxide, which in the initial stages of intoxication may play a compensatory role, but subsequently cause pathological reactions associated with the activation of oxidative stress. The decrease in nitrite and nitrate anions at the end of long-term action of FN indirectly indicates a decrease in nitric oxide generation, which may be associated, in particular, with an increase in peroxynitrite concentration due to the use of nitric oxide in reaction with superoxide anion radical and antioxidant deficiency.

Key words: sodium fluoride, nitric oxide, intoxication, nitrite anions, nitrate anions

Introduction

Fluorine compounds are widespread in nature and are an industrial pollutant [1]. In the free state, fluorine does not exist in nature, but forms inorganic and organic complex compounds – fluorides, whose content in the Earth's crust is approximately 0.06-0.09%. It is known that low concentrations of fluoride are necessary for the normal growth and development of the organism. However, with excessive intake of the body, there are significant disruptions of vital organs, cell damage, necrosis [2]. The influence of fluoride ion as a chemical agent affects the metabolism, the change of which is manifested in functional and structural changes. At the level of damaging factors, there are several pathogenetic mechanisms, namely: disruption of energy supply to processes occurring in the cell and damage to membrane structures and enzyme systems of the cell [2]. Sodium fluoride (FN) is a metabolic poison, and it primarily has a membrane damaging effect. At chronic chemical loading, there are system changes of a functional condition of the organism at all levels of integration, or the syndrome of ecologically caused reduction of the body's resistance. The result of the development of this syndrome is the effect of chemical modification, i.e., an increase in the number and deterioration of diseases of certain organs against the background of reduced immune parameters and impaired protective and adaptive capabilities [3]. With increasing amounts of sodium fluoride in the body, diseases of the CNS, endocrine system, and digestive organs, including the liver, develop. The experiment found that in prolonged exposure to sodium fluoride, protein and fatty dystrophy is diagnosed in the liver, as well as the appearance of lipid peroxidation products in the blood [3]. The degree of pathogenic influence in the development of a stress response is largely determined by

the state of stress-limiting systems, in particular, the nitric oxide (NO) system. It is proved that NO-dependent regulation of the central parts of the stress response is provided by the fact that the pituitary gland receives from the hypothalamus a widely represented NO-ergic innervation [4]. The identified property of NO to modulate the release of major pituitary stress hormones suggests an important role of NO in the regulation of its functioning and prevention of excessive activation of the central part of the stress system. There are data in the literature on the ability of NO to block the peripheral release of stress hormones and protect cells and organs from stress damage [5]. In particular, at low concentrations NO inhibits the release of catecholamines from the adrenal glands and sympathetic nerve endings, leading to a limitation of the stress response [3].

The final stable metabolites of NO include nitrite and nitrate anions (NO₂, NO₃), the concentration of which serves as an indirect method for estimating the intensity of NO synthesis [6]. The concentration of NO is a major factor in its numerical biological effects (regulatory, protective). At low NO concentrations, direct effects aimed at maintaining homeostasis, such as the vascular, respiratory, and nervous systems, predominate; at high concentrations of NO, indirect effects prevail, due primarily to the formation of peroxynitrite. It is known that when the rate of free radical reactions in the body increases, NO can react with the superoxide anion radical to form peroxynitrite, a highly reactive compound with destructive properties in relation to proteins and lipids [7].

The aim of the research was to determine the intensity of nitric oxide synthesis under conditions of prolonged fluoride intoxication.

Material and methods

The studies were performed on mature Wistar

*To cite this English version: Kolisnyk I.L. Intensities of nitric oxide synthesis in the blood of rats under the influence of sodium fluoride. // The Medical and ecological problems. – 2020. - Vol 24, № 5-6. - P. 25-28.

rats weighing 180-220 g, which were kept in a stationary vivarium at a constant temperature and natural light in plastic cages on a balanced diet. Rats were orally inoculated with the probe with aqueous solutions of sodium fluoride once daily for 60 days in doses of 1/10, 1/100 and 1/1000 DL₅₀, which were 20 mg / kg, 2 mg / kg and 0.2 mg / kg of body weight (average lethal dose of sodium fluoride for rats, obtained orally, is 200 mg / kg). All procedures were performed under standard conditions from 9:00 to 10:00, the animals were excluded from the experiments 24 hours after the last administration of sodium fluoride. The control animals were injected with appropriate volumes of drinking water. The study was performed on the 10th, 20th, 30th, 50th and 60th day after the launch of the experiment. There were 10 animals in each group. Animals were euthanized by decapitation with a guillotine knife, pre-anesthetized with sodium thiopental at a dose of 50 mg / kg body weight. The liver was perfused with the cooled solution until the complete removal of traces of blood, extracted, cut out areas of connective tissue, dried on filter paper, frozen and stored in liquid nitrogen. To obtain liver homogenate, a sample of tissue was ground in the cold and homogenized in a glass Potter homogenizer with a Teflon pestle in a cooled isolation medium (0.25 M sucrose solution, which was prepared in 0.01 M Tris-HCl buffer, pH-7.4 with the addition of 1 mM EDTA). When working with animals, we were guided by the requirements of the

"European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used in Experiment and Other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1986), the Law of Ukraine №3447-IV as of 21.02.2006 "On the Protection of Animals from Cruel Treatment".

The intensity of NO synthesis in rats under conditions of prolonged fluoride intoxication was determined by the content in the blood plasma of its final stable metabolites – nitrite and nitrate anions (reflect the total response of all isoforms of NO synthase). The content of nitrite and nitrate anions in blood plasma was determined spectrophotometrically at 540 nm by color reaction with Griss reagent. Before the start of the analysis, protein precipitation of 0.5 n KOH and 5% ZnSO was conducted. Since the diazotization reaction is specific only for nitrites, their previous reduction was performed to determine nitrates. Statistical methods were used for data processing.

Results and discussion

The rats infected with FN at a dose of 1/10 DL₅₀ demonstrated a significant ($p < 0.001$) increase in plasma nitrite anions relative to the control group of animals by an average of 43.81 and 34%, respectively, on the 10th, 20th and 30th day (Fig. 1). On the 50th and 60th day of observation, the content of nitrite anions in the blood plasma of experimental animals, on the contrary, decreased ($p \leq 0.002$) by 31 and 26% (Fig. 2).

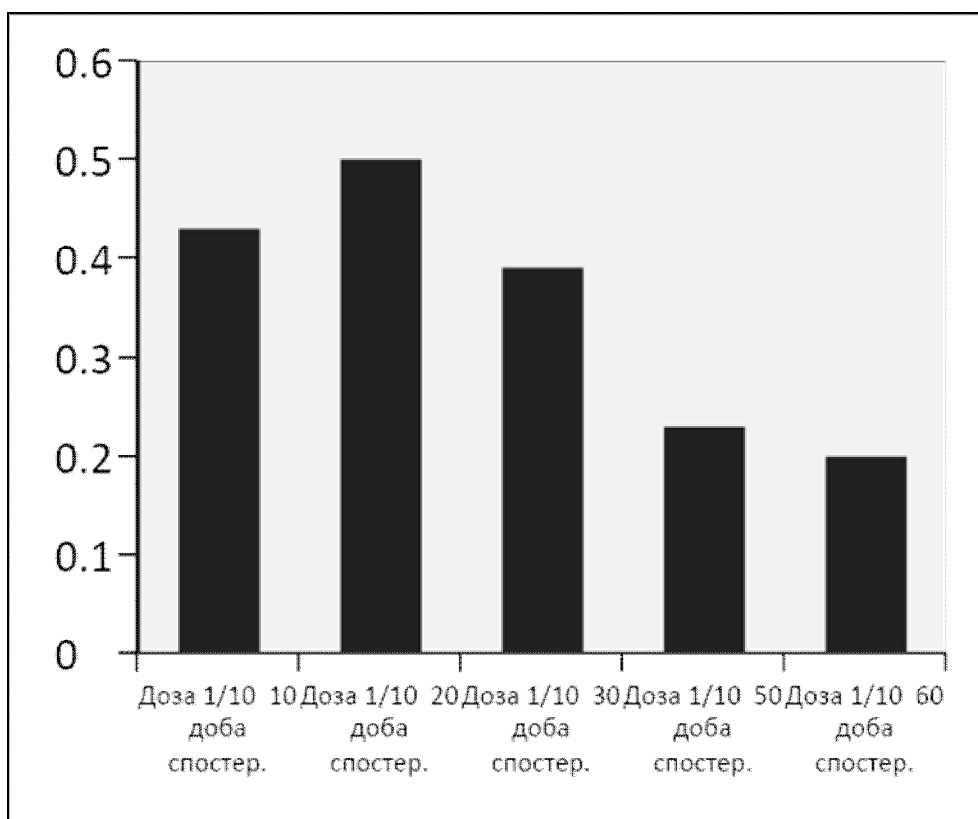


Fig. 1. The content of nitrite anions in the blood plasma of rats under the action of sodium fluoride in subtoxic doses ($n = 10$; Me [25%; 75%] or $M \pm s$)

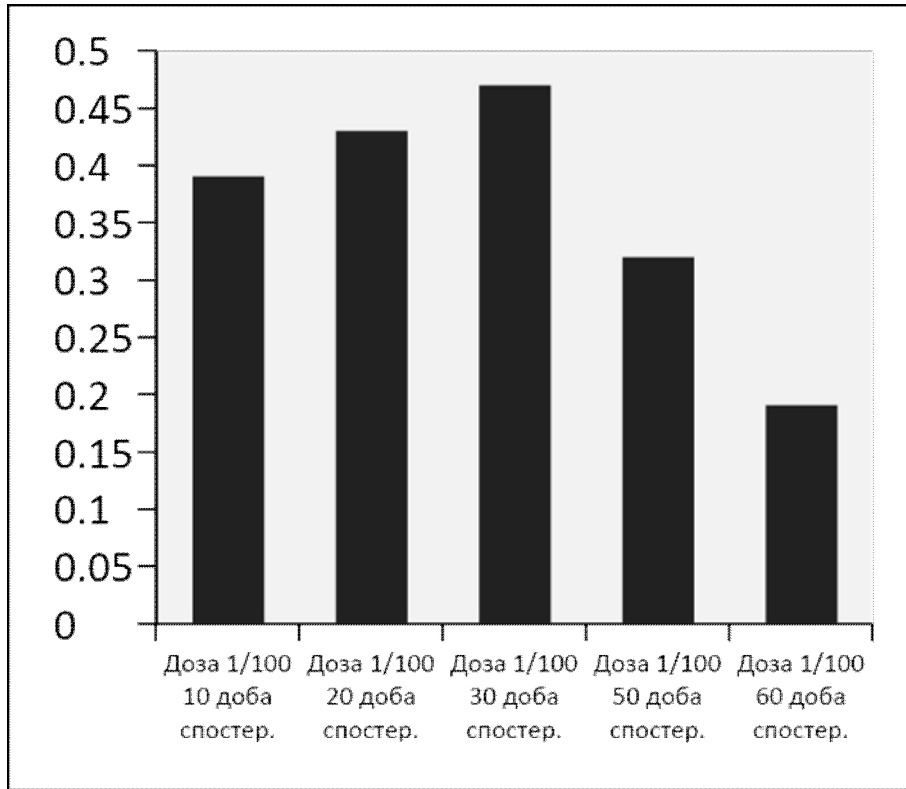


Fig. 2. The content of nitrite and nitrate anions in the blood plasma of rats under the action of sodium fluoride in subtoxic doses ($n = 10$; $Me [25\%; 75\%]$ or $M \pm s$)

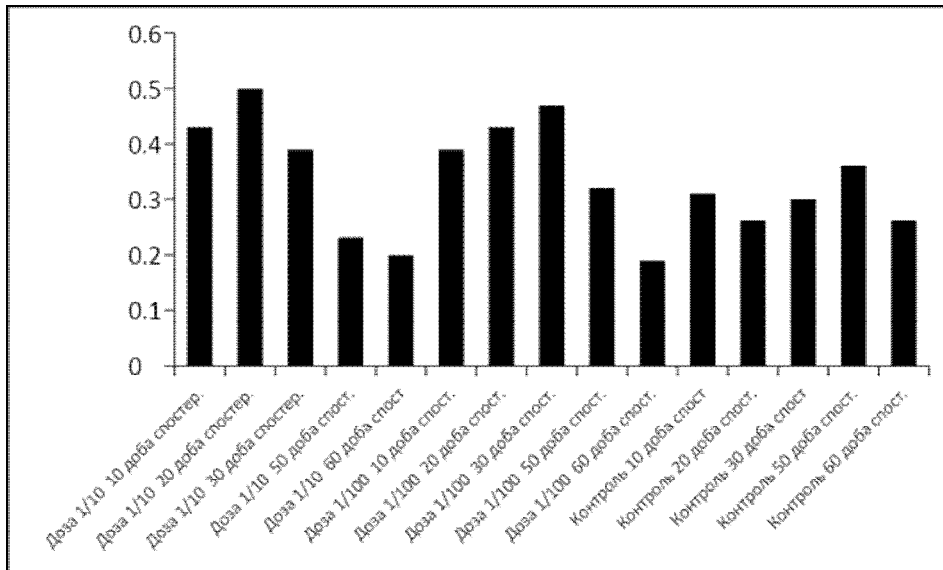


Fig. 3. Dynamics of changes in the content of nitrite anions (in% relative to control) in the blood plasma of rats during poisoning with sodium fluoride in doses of 1/10 and 1/100 DL50

Note: the content in the control group of animals is taken as 100%

Administration of FN to animals at a dose of 1/100 DL50 also led to a statistically significant ($p < 0.001$) increase in the content of plasma nitrite anions on the 10th, 20th and 30th day of the experiment by 32, 59 and 61%, respectively. On the 50th day, the level of nitrite anions approached the level of animals in the control group ($p = 0.162$), and on the 60th day, it decreased ($p = 0.001$) by an average of 30%.

The results showed a statistically significant ($p < 0.001$), in relation to the control group of animals, increase in the concentration of nitrate anions in the blood

plasma of rats injected with FN at a dose of 1/100 DL50, on the 10th, 20th, 30th and 50th day, respectively, by 45, 79, 71 and 34 %. On the 60th day of observation, the level of nitrate anions did not differ from the control one ($p = 0.186$).

The effect of FN at a dose of 1/100 DL50 was accompanied by a gradual increase as compared to the control of nitrate anions in the blood plasma of the experimental group of rats: on the 10th day – by an average of 22% ($p = 0.003$), on the 20th day – by 39% ($p = 0.001$), and on the 30th day – by 41% ($p < 0.001$). On the

50th day of observation, there was also an increase in the level of nitrate anions by 13%, but it was unreliable (p

$= 0.089$), while on the 60th day, on the contrary, there was a reliable ($p = 0.011$) decrease of 17% (Fig. 4).

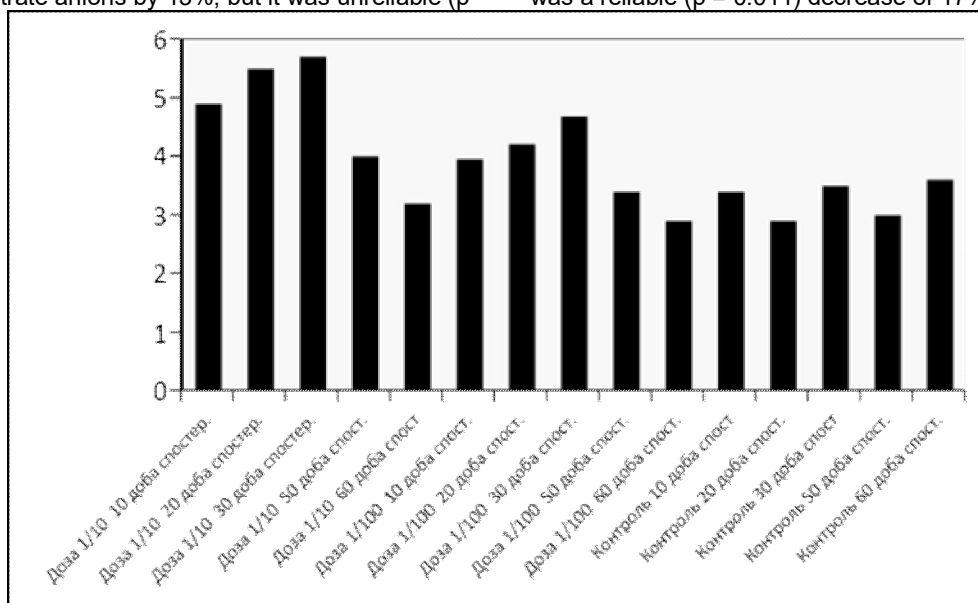


Fig. 4. Dynamics of changes in the content of nitrate anions (in% relative to control) in the blood plasma of rats during poisoning with sodium fluoride in doses of 1/10 and 1/100 DL50

Note: the content in the control group of animals is taken as 100%

Thus, the detected increase in the plasma of rats of nitrite and nitrate anions under the action of FN in doses of 1/10 and 1/100 DL50 indirectly indicates excess production of NO, which in the initial stages of intoxication may play a compensatory role, but later transformed into pathological reaction with activation of oxidative stress. Typically, excess levels of terminal stable NO metabolites are associated with overexpression of the inducible isoform of NO synthase (iNOS) resulting from oxidative stress. iNOS produces NO in an amount that is several orders of magnitude higher than the production of NO by the endothelial isoform of NO synthase and causes the stimulation of the formation of free radicals [7]. As a result, a larger amount of NO is formed, which is confirmed by an increase in the content of its final products.

The detected decrease in nitrite and nitrate anions at the end of long-term action of FN indirectly indicates a decrease in NO generation, which may be due to a number of reasons, such as inhibition of NO synthase activity, increased peroxynitrite concentration due to NO use in reaction with superoxide anion radical, deficiency of enzymes of the antioxidant system, reduction of the precursor of the synthesis of NO-arginine or the main cofactor of NO-synthase – tetrahydrobiopterin, etc. [8].

Conclusions

Oral administration of FN to rats in doses of 1/10 and 1/100 DL50 leads to an increase in the content of nitrite and nitrate anions in the blood plasma during the first 30 days, which indirectly indicates excess production of nitric oxide, which in the initial stages of intoxication can perform the compensatory role, but subsequently causes pathological reactions associated with the activation of oxidative stress. The decrease in nitrite and nitrate anions at the end of long-term action of FN indirectly indicates a decrease in nitric oxide generation, which may be associated, in particular, with an increase in peroxynitrite concentration due to the use of nitric oxide in reaction with superoxide anion radical and antioxidant deficiency.

References

1. Alekhina DA, Zhukova AG, Sazontova TG. Low dose of fluoride influences to free radical oxidation and intracellular protective systems in heart, lung and liver. *Technologies of living systems*. 2016; 13(6): 4956.
2. Kazarina LN, Samarkina AN, Pursanova AE. Medical aspects of complex prophylaxis and treatment of fluorosis in the case of children living in endemic district. *Medical almanac*. 2015; (3): 172-175.
3. Zhukova AG, Mikhailova NN, Yadykina TK, Alekhina DA, Gorokhova LG, Romanenko DV et al. Experimental studies of intracellular liver protective mechanisms in development of chronic fluorine intoxication. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2016; (5): 2124
4. Akimov OY, Mischenko AV, Kostenko VO. Influence of combined nitrate and fluoride intoxication on connective tissue disorders in rats gastric mucosa. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2019; 54(3):11-15. doi: 10.31688/ABMU.2019.54.3.03
5. Yelins'ka AM, Akimov OY, Kostenko VO. Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2019; 91(1):80-85. doi: https://doi.org/10.15407/ubj91.01.080
6. Akimov OYe, Kovalova IO, Kostenko VO. Correction of destructive changes in connective tissues of different organs during chronic nitrate and fluoride intoxication by nanosized silica oxide. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9(5):547-555. doi http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3238594.
7. Akimov OYe, Mishchenko AV, Kostenko VO. Correction of oxidative stress in gastric mucosa of rats by enterosorbents of different classes during chronic nitrate fluoride intoxication. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi*. 2019; 19(2):103-106. doi 10.31718/2077-1096.19.2.103.
8. Akimov OYe, Kostenko VO. Superoxide and peroxynitrite production in gastric mucosa of rats under combined nitrate-fluoride intoxication. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2018; 16(6):730-734. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-6-730-734

Матеріал надійшов до редакції 02.11.2020

СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ

© Lysanets Yu., Bieliaieva O., Purdenko T., Ostrovska L., Morokhovets H.

UDC: 811.111'42

DOI <https://doi.org/10.31718/mep.2020.24.5-6.08>

HEDGING STRATEGIES IN THE ENGLISH ACADEMIC DISCOURSE

Lysanets Yu., Bieliaieva O., Purdenko T., Ostrovska L., Morokhovets H.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

У статті розглянуто комунікативну стратегію ухильності (хеджингу) в англомовному академічному дискурсі. Хеджингові конструкції дозволяють автору індивідуалізувати своє судження, обмежити ступінь категоричності висловлення та уникнути абсолютного трактування. Навчання фахової англійської мови здобувачів ступеня доктора філософії та науково-педагогічних працівників – пріоритетне завдання вищої медичної освіти, у зв'язку з чим метою дослідження є вивчення і систематизація потенційних труднощів, пов'язаних із лінгвістичними конструкціями хеджування в англомовному науковому дискурсі. Доцільне використання хеджингових конструкцій розглядається авторами як важлива умова успішного спілкування, міжкультурного взаєморозуміння та міжнародного співробітництва в умовах швидкого розвитку інтеграційних процесів в Україні, що зумовлює актуальність дослідження. Проаналізовано найбільш уживані конструкції хеджування, їх значення і контекстуальну роль у фаховому мовленні. Досліджено лінгвістичні особливості маркерів хеджингу, визначено функції хеджингових конструкцій залежно від інтенції адресанта. Матеріал дослідження – зразки англомовного медичного дискурсу, отримані методом суцільної вибірки, жанри "case report" і "research article" зокрема, які містяться в електронній базі даних медичних публікацій "PubMed". Вивчення стратегій хеджування уможливорює усунення помилок й уникнення непорозумінь у медичному спілкуванні. Дослідження функціональної реалізації хеджингу на матеріалі окремих наукових жанрів англомовного медичного дискурсу конкретизує та увиразнює мовленнєву ситуацію «лікар – пацієнт», мотивує комунікативну поведінку нарративних інстанцій, сприяє оптимізації міжнародної професійної комунікації. Автори вважають, що вивчення комунікативної стратегії ухильності в контексті англомовної підготовки здобувачів ступеня доктора філософії та науково-педагогічних працівників закладів вищої медичної освіти динамізує процеси наукової співпраці, що у свою чергу сприятиме розвитку вищої медичної освіти в Україні.

Ключові слова: хеджинг, комунікативна стратегія, комунікація, академічний дискурс, адресант.

The article considers the communicative status of hedging in different genres of the English academic discourse. As a linguistic phenomenon, hedging is associated with the choice of a particular communication strategy, usually aimed at reducing the categorical nature of expressions. Hedging allows authors to limit the degree of reliability or validity of the judgment, to take off responsibility for accuracy of information in a statement, and to avoid critical interpretation. The English language training of researchers and teaching staff at medical universities has become a priority task in higher medical education. Therefore, the aim of the study was to examine and systematize the most common challenges in dealing with hedging linguistic constructions in the English academic discourse. The ability to understand and use hedging phrases correctly is an essential prerequisite of successful communication, intercultural reciprocal understanding and international cooperation in the context of rapid development of integration in Ukraine, which renders the present research relevant. The most commonly used hedging constructions, their significance and contextual role in professional communication have been analyzed. The authors have studied the linguistic features of hedging markers, and the functions of hedging constructions depending on the addresser's intentions. The material of the research is the corpus of research articles and case reports obtained by the method of continuous sampling from the electronic database of medical publications "PubMed". The analysis of hedging strategies is important to eliminate possible mistakes and avoid misunderstanding in medical communication. The study of the functional implementation of hedging on the basis of certain academic genres of the English medical discourse specifies the "doctor – patient" communicative situation, motivates the communicative behavior of narrative figures, and optimizes international professional communication. The authors believe that paying due attention to this linguistic phenomenon within the framework of the training PhDs and academic staff will promote scientific cooperation, thus contributing to the development of higher medical education in Ukraine.

Key words: hedging, communicative strategy, communication, academic discourse, addresser.

Hedging is a communicative strategy, purposefully used to weaken the illocutionary power of expression,

since without which it may sound rude, overly emotional or even aggressive [2; 4; 5]. According to G. Myers,

*To cite this English version: Lysanets Yu., Bieliaieva O., Purdenko T., Ostrovska L., Morokhovets H. Hedging strategies in the english academic discourse. // The Medical and ecological problems. – 2020. - Vol 24, № 5-6. - P. 29-31.

“hedging is a politeness strategy when it marks a claim, or any other statement, as being provisional, pending acceptance in the literature, acceptance by the community - in other words, acceptance by the readers” [7, p. 12]. As a linguistic phenomenon, hedging is associated with the choice of a particular communication strategy, usually aimed at reducing the categorical expressions. This phenomenon is also associated with such communication strategies as trying to avoid a direct expression, conceal insecurity of communicators, present information objectively, prevent possible criticism, distance oneself from misinterpretation, and limit or mitigate the truth of one’s statements if communicants are not completely sure of the accuracy of the information. The material of the research is the corpus of research articles and case reports obtained by the method of continuous sampling from the electronic database of medical publications “PubMed”. The study of hedging strategies is important to eliminate possible mistakes and avoid misunderstanding in medical communication. The ability to understand and use hedging phrases correctly is an essential prerequisite of successful communication, intercultural reciprocal understanding and international cooperation in the context of rapid development of integration in Ukraine, which renders the present research relevant. Quite often, the author’s profound message can be concealed behind a particular choice of lexical units in a statement [1; 6], either deliberately or unintentionally. Therefore, the authors believe that paying due attention to this linguistic phenomenon within the framework of the professional development of PhDs and academic staff will promote academic mobility, scientific cooperation and the training of foreign students to international standards, and thus contribute to the development of higher medical education in Ukraine.

The phenomenon of hedging is extremely diverse and includes many types of linguistic tools: discursive words, word-forming elements, quotation marks, whole sentences. Most often, hedging markers include: modal verbs and verbs with modal meanings (could, would, believe, guess, suppose); nouns (there is a possibility, the thing is); adverbs (quite, relatively, actually, kind of, sort of); double denial (It is not that I am not afraid); secondary sentences (You got them to do this cross-group reporting which was a good idea but the time was the problem). In linguistics, hedging strategies limit the degree of confidence in the truth of a statement and thus protect the speaker from the danger of “losing face” and experiencing communicative failure. The hedging strategy is implemented through multi-level linguistic tools. Let us consider several examples of hedging constructions, suggested by K. Hyland [3], and which are common in the English academic discourse:

- modal verbs: can, could, may, might, will, would,
- modal auxiliary verbs: seem, appear,
- epistemic verbs: assume, expect, speculate, suggest,
- adverbs, adjectives and nouns expressing probability (likely, possibly, presumably, probably, reasonable, assumption),
- approximators of quantity, frequency, time (approximately, roughly, quite, usually, generally, occasionally),
- impersonal and passive constructions.

For example, let us consider the sentence “Obesity leads to overweight babies”. As we can see, this expression becomes categorical and can be interpreted as an indisputable fact. Thus, the sentence automatically be-

comes controversial because it assumes that the statement is 100% true in each case, which obviously causes a number of controversies, because there will always be exceptions. Instead, the wording “Studies suggest that obesity leads to overweight babies” allows the author to distance themselves from the findings of other studies to avoid making unfounded and categorical statements.

F. Salager-Meyer [9] postulated the following categories of hedges:

1. shields: i.e. modal verbs expressing possibility, semi-auxiliaries like to appear, to seem; adverbs of probability: probably, likely, and adjectives derived from them; epistemic verbs, i.e. verbs referring to the probability of the truth of a proposition or hypothesis such as to suggest.
2. approximators: i.e. adaptors or rounders of quantity, degree, frequency and time like approximately, roughly, occasionally, quite, often etc.
3. author’s personal remarks which express the author’s personal doubt and direct involvement, e.g.: I believe, to our knowledge etc.
4. emotionally charged intensifiers e.g.: extremely difficult, surprisingly, unexpectedly etc.
5. compound hedges i.e. several hedges juxtaposed e.g.: it may suggest that..., it would seem likely that ...etc. [9].

Furthermore, the studies [10; 11; 12] suggest another hedging taxonomy, which is also quite applicable in terms of medical academic discourse:

1. Adverbs of frequency: frequently, usually, often, occasionally, weekly, rarely...
2. Quantifiers: some, a few, a bit, a good deal, many...
3. Epistemic modality verbs: can, may, might, could, be able to, must, should, need to, to be to, will, would.
4. Epistemic lexical verbs: to seem, to appear, to believe, to assume, to suggest, to estimate, to tend, to think, to argue, to indicate, to propose, to speculate...
5. Adjectives & adverbs: a) formal: slightly, presumably, relatively, somehow, merely, actually, partly... b) informal (diminutives): almost, (a) little, (a) few, enough, only, pretty, quite, basically, at least...
6. Nouns: assumption, claim, possibility, estimate, suggestion...
7. Introductory phrases: it is our view that, we feel that...
8. Vague references: as is known, as the reader knows...

Clusters of several types of hedging usually consist of two components (It may suggest that; It seems probable; It would indicate that), but can also be multi-component (It would seem likely that; It seems reasonable to assume that; It would seem somewhat unlikely that; It may appear somewhat speculative that).

Other examples of hedging in the analyzed discourse are: “**To the best of our knowledge**, this is the first case report of a multifocal (trifocal) invasive carcinoma of the breast containing osteoclast-like giant cells” [8]; “**Many studies suggest** that elevated triglyceride levels are associated with increased long-term risk of stroke, including transient ischemic attacks” [8]; “Food allergy is the most common cause of anaphylaxis in children and **recent studies suggest** increased prevalence of both food allergy and anaphylaxis” [8]; “Intelligent teenagers are **more likely to** drink alcohol and use cannabis than their less academically gifted peers but are **less likely to** smoke, new study results suggest” [8]; “**As is known**,

cancer-associated fibroblasts usually facilitate tumor progression by releasing cytokines and providing a niche for cancer stem cells” [8]; “***It appears that*** diabetes, dementia and hypoglycemia are inextricably linked in older patients with diabetes” [8]; “From this ***it would seem likely that*** chronic injuries are due to repetitive training or from minor non-contact injuries repeated intermittently” [8]; “***It may suggest that*** treatment discontinuation could be considered for one in three long-term users.” [8]; “Age, type of stimulus, comorbidities, and study design but not necessarily gender ***appear to*** influence the reported prevalence of cold stimulus headache” [8]; “Collectives in organizations ***appear*** less morally motivated than individuals” [8]; “Nonetheless, ***it would seem likely that*** chronic treatment with an SRI in adults might result in neuroplastic changes in the serotonin system” [8]. Hence, hedging allows us to limit the degree of reliability or validity of the judgment, to take off responsibility for accuracy of information in a statement, to avoid critical interpretation.

Thus, the functioning of non-categorical utterances in the English academic communication is determined by the norms of academic style, ethnocultural factor and pragmatics of the speech act. The ability to correctly apply and interpret hedging is one of the main communicative competencies required to master a foreign language at a high level. In our opinion, further study of hedging in academic discourse is a promising area, which is important for successful intercultural communication and the development of translation theory. In particular, it is necessary to focus on the frequency of specific lexical units of hedging within the analyzed corpus of publications.

References

1. Berezhan's'ka Yu. V. Lingvostilistichni osoblivosti persuasivnogo medichnogo diskursu, prisvyachenogo problemi evtanazii. Naukovi za-piski Nazional'nogo universitetu "Ostroz'ka akademiya". Seriya Filologichna : zbirnik naukovich praz'. Ostrog : Vidavnistvo Nazional'nogo universitetu "Ostroz'ka akademiya", 2014; 44: 39–41
2. Crompton P. Hedging in Academic Writing: Some Theoretical Problems. English For Specific Purposes. 1997; 16(4): 271-287.
3. Hyland K. Hedging in Academic Writing and EAP. English for Specific Purposes. 1994; 3: 239-256.
4. Lewin B. A. Hedging: an Exploratory Study of Authors' and Readers' Identification of 'Toning Down' in Scientific Texts. Journal of English for Academic Purposes. 2005; 4:163-178.
5. Leyla S. Atai M. A Cross-Cultural Study of Hedging Devices in Discussion Section of Applied Linguistics Research Articles. Teaching English language and literature society of Iran. 2008;7:1-22.
6. Lysanets Yu., Morokhovets H., Bielliaieva O. Stylistic Features of Case Reports as a Genre of Medical Discourse Journal of Medical Case Reports. 2017; 11: 83. – Access mode <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-017-1247-x>
7. Myers G. The Pragmatics of Politeness in Scientific Articles. Applied Linguistics. 1989;10: 1-35.
8. PubMed [Electronic resource]. – Access mode: // <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
9. Salager-Meyer F. Hedges and Textual Communicative Function in Medical English Written Discourse. ESP Journal. 1994;13(2):149-169.
10. Uysal H.A. Cross-Cultural Study of Indirectness and Hedging in the Conference Proposals of English NS and NNS Scholars. Occupying Niches: Interculturality, Cross-Culturality and Acculturality in Academic Research [Eds. A. Lyda, & Warchal, K.]. 2014:179-195.
11. Varttala, T. Remarks on the Communicative Functions of Hedging in Popular Scientific and Specialist Research Articles on Medicine. English for Specific Purposes. 1999; 2: 177-200
12. Yagiza O., Demirb C. Hedging Strategies in Academic Discourse: A Comparative Analysis of Turkish Writers and Native Writers of English. Procedia: Social and Behavioral Sciences. 2014;158 (19): 260-268.

Матеріал надійшов до редакції 04.10.2020

© Михайленко В. Л., Літвак А. І.,
УДК 614.25

DOI <https://doi.org/10.31718/mer.2020.24.5-6.09>

БЕЗПЕРЕРВНИЙ ПРОФЕСІЙНИЙ РОЗВИТОК – СТАВЛЕННЯ ЛІКАРІВ

Михайленко В. Л.,¹ Літвак А. І.,²

¹Одеський міський Центр здоров'я, м. Одеса, Україна

²Одеський регіональний інститут державного управління Національної академії державного управління, м. Одеса, Україна

Актуальність. Розвиток персоналу є неодмінним завданням будь-якої організації, як великої так і малої. В наш час професійні знання змінюються дуже стрімко, що потребує їх наполегливого поповнення і набуття нових вмінь протягом всієї професійної кар'єри. Відповідно до урядових документів (постанови Кабінету Міністрів України від 28 березня 2018 року № 302 і наказу МОЗ України № 446 від 22 лютого 2019 року) змінено правила професійної перепідготовки лікарів та їхньої атестації, заохочується більш широке запровадження сучасних форм постійної медичної освіти. Досліджень з приводу останніх нововведень ніхто не проводив, що робить представлене дослідження своєчасним і актуальним. Метою дослідження стало з'ясування думки лікарів великого міста щодо нововведень держави стосовно безперервного професійного розвитку (далі – БПР) і атестації персоналу. Матеріали і методи. Дослідження проводилося шляхом анонімного онлайн опитування (Computer Assisted Web Interviewing) лікарів міста Одеси за допомогою оригінальної анкети. Було опитано 653 лікарів комунальних закладів Одеси (21,3% від їх кількості). Структура вибірки конгруентна за віком, статтю, лікарськими спеціальностями тощо. Результати. Лікарі у своїй більшості (понад 70%) схвально відносяться до змін у БПР. Головними мотивами професійного саморозвитку в лікарів є: прагнення до саморозвитку (81,7%), бажання набути нових знань (88,2%) та розширити професійні можливості (66,1%). Лікарі проявляють себе активними і самостійними, вони надають перевагу науково-освітнім заходам, що проводяться на місцях, де вони живуть (62,6%), та дистанційному навчанню (45,8%), циклам тематичного удосконалення (62,1%). Лікарі первинної ланки виявили більш високу активність в питаннях БПР. Гострим питанням є фінансова складова. Висновки. Для успішного продовження інновацій в системі БПР в Україні необхідна комплексна програма підтримки лікарів, основними партнерами яких мають стати МОЗ України, органи місцевого самоврядування, лікарські асоціації і товариства, а також відповідальний бізнес.

Ключові слова: безперервний професійний розвиток, постійна медична освіта, самооцінка, атестація, фінансування

Relevance. Staff development is an essential task of any organization, both large and small. Nowadays, professional knowledge is changing very rapidly, which requires persistent replenishment and acquisition of new skills throughout the professional career. In accordance with government documents (resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine as of March 28, 2018 № 302 and order of the Ministry of Public Health of Ukraine as of February 22, 2019 № 446), which changed the rules of professional retraining of doctors and their certification, wider introduction of modern forms of continuing medical education are encouraged. No research on the latest innovations has been conducted yet, which determines the timeliness of the present study. The aim of the study was to find out the opinion of doctors in a large city about the state's innovations regarding continuous professional development (CPD) and staff certification. Materials and methods. The study was conducted through the anonymous on-line survey (Computer Assisted Web Interviewing) of doctors in Odesa using the original questionnaire. The number of respondents were 653 (public medical facilities of Odesa). The sample structure was congruent by age, sex, medical specialties, etc. Results. Most doctors (over 70%) approve of changes in CPD. The main motives for CPD of doctors are striving for self-development (81.7%), the desire to acquire new knowledge (88.2%) as well as expand professional opportunities (66.1%). Doctors demonstrated their attitude as active and independent specialists, they prefer scientific and educational activities conducted in the places where they live (62.6%), as well as distance learning (45.8%), cycles of thematic improvement (62.1%). Primary care physicians have manifested greater activity in CPD issues. The financial component is an acute issue. Conclusions. For the successful continuation of innovations in CPD system in Ukraine, a comprehensive program of support for physicians is needed. The main partners in this should be the Ministry of Public Health of Ukraine, local governments, medical associations and societies, as well as a responsible business structure.

Keywords: continuing professional development, continuing medical education, self-assessment, certification, funding

Вступ

Персонал організації є її золотим фондом, від якого залежать досягнення та існування організації. Розвиток персоналу є неодмінним завданням будь-якої організації, як великої, так і малої. Науково-технічний

прогрес змінює професійні знання працівників дуже стрімко. Як засвідчують спеціалісти, знання випускників навчальних закладів професійної освіти на початку минулого століття майже повністю змінювались через 30 років. Наприкінці XX століття цей період зменшився втричі – до 10 років. Тепер це 3-5 років. Бути доб-

* Цитування при атестації кадрів: Михайленко В. Л., Літвак А. І., Безперервний професійний розвиток – ставлення лікарів. // Проблеми екології і медицини. – 2020. – Т. 24, № 5-6. – С. 32–38.

рим лікарем значить постійного і наполегливого протягом усієї професійної кар'єри поповнювати і оновлювати арсенал своїх знань, навичок і вмій – всього того, що визначено як безперервний професійний розвиток (далі – БПР) [3, 6].

До основних форм безперервного професійного розвитку лікарів відповідно до постанови Уряду належать: участь у тематичних школах, семінарах, науково-практичних конференціях, конгресах, симпозіумах, з'їздах, у симуляційних тренінгах, майстер-класах, курсах з оволодіння практичними навичками, медичне стажування за межами закладу, де працює фахівець, дистанційне навчання, у тому числі з використанням електронних навчальних ресурсів, навчання на циклах тематичного удосконалення в закладах (на факультетах) післядипломної освіти тощо [1,2,4]. Згідно наказу МОЗ України, з 01.01.2020р. змінюються правила професійної перепідготовки лікарів та їхньої атестації [5].

Проблеми професійного розвитку відображені у дослідженнях багатьох авторів: О. І. Бульвінської, В. М. Гриньової, Р. Б. Грицко, А. П. Егоршина, А. Я. Кібанова, В. Г. Кременя, С. М. Маркової, Л. П. Пуховської, Г. О. Слабкого, В. А. Співак, Ф. І. Хміля, І. М. Хоржевської та інших. Разом з тим, досліджень з приводу останніх змін і нововведень для лікарів за доступними даними ще ніхто не проводив, що робить це опитування актуальним і своєчасним.

Метою дослідження стало з'ясування думки лікарів щодо нововведень в сфері безперервного професійного розвитку і атестації на визначення кваліфікаційних категорій. Об'єктом дослідження виступив медичний персонал великого міста в країні, а його предметом стала думка лікарів про різні аспекти нового порядку забезпечення і контролю безперервного професійного розвитку лікарів на прикладі міста Одеса. Дослідження проводилося на замовлення департаменту охорони здоров'я Одеської міської ради з 05 по 21 червня 2020 року.

Матеріали та методи дослідження

Всього до опитування долучилися 653 респонденти, тобто, 21,3% від усіх лікарів муніципальних медичних закладів міста Одеси. Дослідження проводилося шляхом анонімного онлайн опитування лікарів (96% опитаних) зазначених закладів за допомогою оригінальної анкети, розробленої фахівцями КУ Одеський міський Центр здоров'я та експертами Одеської крайової організації ГО «Всеукраїнське Лікарське Товариство». Онлайн-опитування (Computer Assisted Web Interviewing – CAWI) широко використовується в галузевих дослідженнях як кількісний метод збору інформації і є методом цілком релевантним щодо мети дослідження.

Анкета містила 27 запитань з різноманітними варіантами відповідей, серед яких кожен респондент обирав свій. Питання стосувалися різних напрямків діяльності, пов'язаних із БПР: особистого відношення лікарів до змін, які відбуваються, і необхідності атес-

тації персоналу; особистої активності наших респондентів в питаннях БПР, планування освітньої діяльності і набору необхідних балів щорічно; оцінка стану справ в цій царині в закладах охорони здоров'я і ролі адміністрації закладу; джерел і можливостей фінансування діяльності, пов'язаною з БПР, тощо. Більша частина запитань передбачала лише одну відповідь, решта питань дозволяла вибір кількох відповідей. Таких запитань було десять, вони стосувалися участі в освітніх заходах, джерел професійної інформації, місця роботи, лікарської спеціальності, наукового звання. Відповідь на сім запитань була обов'язковою: крім віку, всі вони стосувалися актуальності діяльності лікаря та його закладу в плануванні БПР.

Анкета була підготовлена за допомогою «Google form», опрацювання даних здійснювалось за допомогою Google-таблиць та Excel. Опитування проводилось виключно в онлайн режимі, анонімно. Дані дослідження є достатньо репрезентативними, як за кількістю, так і за іншими параметрами.

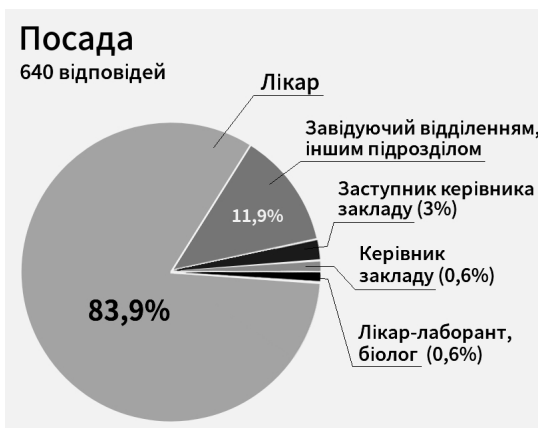
Структура вибірки. Як видно з даних опитування, до нього долучилися різні за віком і статтю люди, що достатньо коректно відбиває віковий і статевий зріз всієї лікарської спільноти міста. Майже три чверті опитаних були жіночої статі (73,4%), кожен п'ятий (20,8%) – чоловічої. Знайшлися і такі, що не схотіли повідомити про свою стать. Їх було 35 осіб (5,4%). На розподіл за статтю могла вплинути більш активна участь в опитуванні лікарів первинної ланки і дитячих медичних закладів. Половина респондентів (49,6%) були у найбільш продуктивному в професійному плані віці – 41-60 років. Кожен п'ятий респондент був пенсійного віку (від 61 до 70 років – 18,8%). Віком 31-35 років було 11% респондентів, у віці 36-40 років – 8,6%, до 30 років, тобто молодих спеціалістів, було 9,6%. Загалом на репрезентативність даних досліджень могло також вплинути, що в дослідженні, вірогідно, взяли участь більш підготовлені і вмотивовані лікарі.

Абсолютна більшість опитаних – 83,9% – були практикуючими лікарями. Кожен десятий респондент (11,9%) займав посаду завідуючого структурним підрозділом. Ще 3%, або 19 респондентів, були заступниками керівника закладу охорони здоров'я. В опитуванні взяли участь також 4 керівника медичного закладу (діаграма 1).

Опитані лікарі працюють у різних закладах, що утворюють мережу амбулаторної і стаціонарної медичної допомоги, це є лікарі, що зайняті допомогою дітям і дорослим, як в первинній ланці медичної допомоги, так і в консультативно-діагностичних центрах та лікарнях міста (діаграма 2). Найбільш активними були лікарі первинної ланки і особливо педіатри, що цілком вірогідно свідчить про їх більш високу активність в сфері постійної медичної освіти.



Діаграма 1. Тип закладу



Діаграма 2. Посада

Результати та їх обговорення

Професійна освітня активність і кваліфікація.

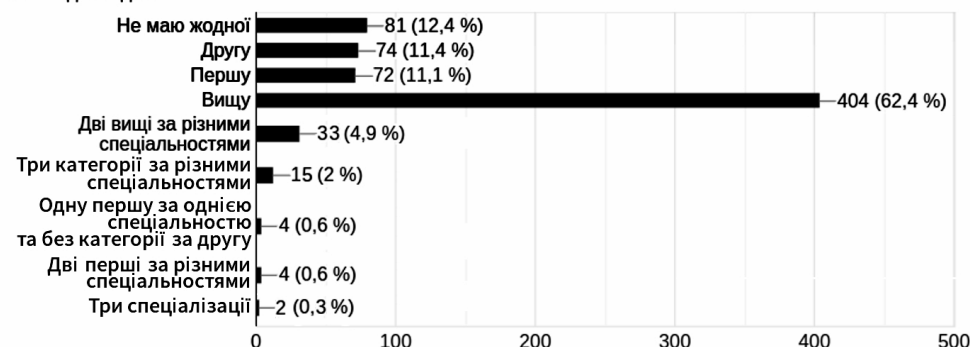
Дані дослідження свідчать, що в опитуванні взяли участь лікарі переважно з високою фаховою підготовкою, яка визнана державою через механізм атестації:

62,5% опитаних мають вищу атестаційну категорію, ще 5,6% мають вищу категорію за двома спеціальностями, 11,1% першу, і лише 12,4%, це переважно молоді спеціалісти і деяка частина лікарів-пенсіонерів, не мають жодної категорії (діаграма 3).

Яку кваліфікаційну категорію/категорії Ви маєте на цей час?

(можна дати кілька відповідей, якщо категорії різняться за спеціальностями)

647 відповідей



Діаграма 3. Кваліфікаційні категорії

Формальне визнання кваліфікації добре корелює із самооцінкою респондентів (діаграма 4). Дизайн опитування спеціально передбачав особисту оцінку свого

професіоналізму. Вважається, що люди, які оцінюють самі себе, рідко висловлюють свою особисту оцінку вище ніж таку, що є публічною думкою.



Діаграма 4. Самооцінка професійного розвитку

Хоча дисперсія самооцінок була в діапазоні від 2,0 до 10,0, балів самооцінка у вісім балів була найбільш популярною серед опитаних лікарів, таких було 36,9%. На другому місці була група лікарів, які оцінили себе на сім балів – 22,9%, а останнє призове місце за

кількістю зайняла група лікарів, які оцінили свої професійні здібності у дев'ять балів, їх було 20,4%. Екстра спеціалісти із самооцінкою в десять балів утворили наступну групу – 7,7%. Цікаво, що дві групи з найвищими оцінками (9 і 10 балів) разом складають майже

у двічі меншу долю, ніж доля осіб із вищою атестаційною категорією.

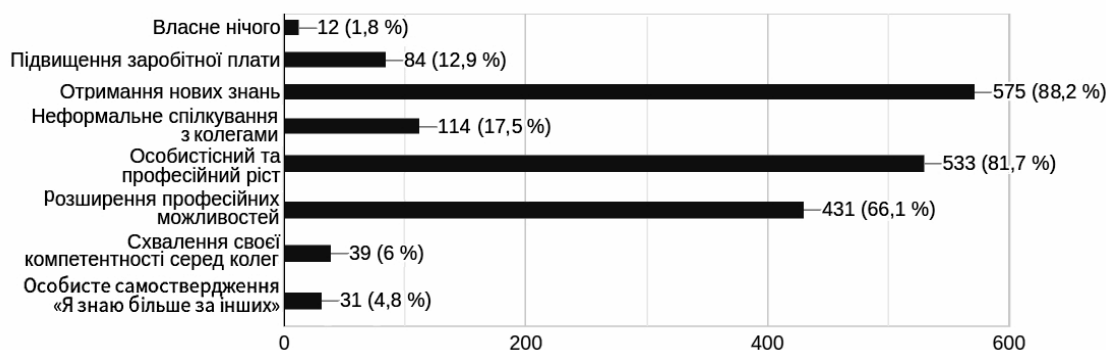
На питання «Що спонукає вас до професійної самоосвіти?», відповіді на яке сформульовано так, що вони проявляють мотиви стосовно БПР: 87,7 % респондентів вибрали відповідь: «отримання нових знань». 81,3% – «особистий та професійний зріст». 66,3% «розширення професійних можливостей».

Відповідь, пов'язану із підвищенням заробітної плати обрали лише 84 респонденти – 12,9%. Отже, основними мотивами щодо БПР є прагнення лікарів

до професійного розвитку і успіху, бажання постійно вчитися. Це є, головним чином, внутрішні мотиви розвитку людини і лише незначна частка респондентів, кожен восьмий, орієнтована на зовнішні мотиви, до яких відноситься заробітна плата і її зростання. Маємо дилему, чи є ці відповіді відображенням внутрішнього прийняття «ідеалу лікаря», чи вони віддзеркалюють практичний досвід, який свідчить що між знаннями і професіоналізмом та заробітками лікаря зв'язок відсутній, або ж і те і інше (діаграма 5).

Що спонукає Вас до постійного професійного самоосвіти? Можна дати кілька відповідей, але не більше 3-х.

652 відповіді



Діаграма 5. Мотивація до професійного розвитку

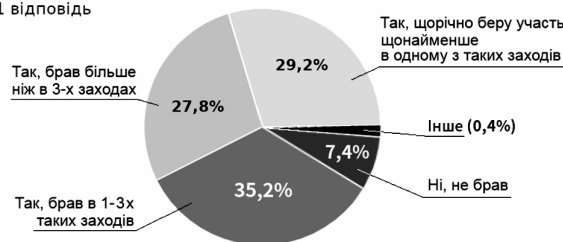
Джерела професійної інформації і рівень участі в наукових заходах прояснювалися кількома запитаннями. На питання «Чи брали ви участь в міжнародних медичних конференціях або заходах за кордоном?» більшість респондентів дали негативну відповідь, лише кожен п'ятий (19,5%) опитаний лікар брав участь у подібних заходах хоча б раз за останні п'ять років і лише 43 респонденти (6,3%) зазначили, що в подібних заходах брали участь тричі і більше протягом останніх п'яти років.

Таким чином, серед лікарів поки що не стало правилом їхати за кордон на з'їзди і конференції з метою удосконалення своїх знань, що вочевидь має в першу чергу фінансове підґрунтя і є ще одним підтвердженням низького соціально-економічного статусу лікарів в нашій країні. Цей факт слід враховувати і створювати відповідні можливості в нас в країні, залучаючи до цього відомих вчених провідних іноземних фахівців.

На питання «Чи брали ви участь в наукових заходах в Україні?» спектр відповідей був набагато шир-

Чи брали Ви участь за останні п'ять років в наукових заходах: медичних конференціях або з'їздах, конгресах, що проводилися в Україні?

651 відповідь



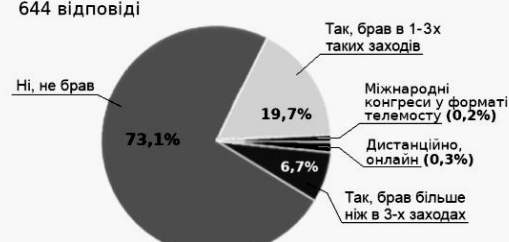
Діаграма 6. Участь в науково-освітніх заходах в Україні

Найбільш важливим джерелом професійної інформації наші респонденти вважають місцеві конференції, з ними конкурують курси тематичного удоскона-

ший. Більше всього (35,3%) респондентів відповіли, що вони приймали участь в подібних заходах один-три рази протягом останніх п'яти років. 29% респондентів відзначили, що вони щорічно беруть участь в подібних заходах. 27,9% респондентів зазначили, що протягом року вони тричі приймали участь в подібних публічних заходах. Лише 48 осіб (7%) відповіли, що взагалі не брали участь в подібних заходах. Таким чином, відповіді наших респондентів засвідчують популярність серед лікарів суспільних заходів науково-освітнього характеру, які не потребують далеких подорожей, а від того і менше коштують. Але необхідно звернути увагу на слабку ланку, яка взагалі лишається поза заходами науково-освітнього характеру, що проходять в нашій країні. Це 7% респондентів, і треба думати, цей відсоток все ж таки значно вищий серед тих, хто не взяв участь в опитуванні, а їм також потрібна участь в наукових заходах для свого професійного зростання (діаграми 6 і 7).

Чи брали Ви участь за останні п'ять років в наукових заходах: медичних конференціях або з'їздах, конгресах, що проводилися за кордоном?

644 відповіді



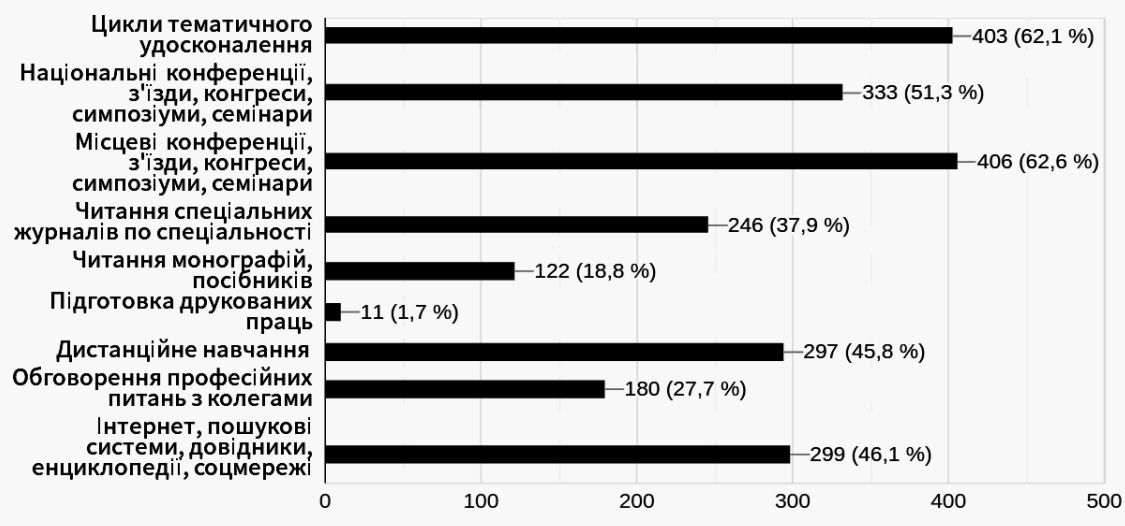
Діаграма 7. Участь в науково-освітніх заходах за кордоном
лення (62,6% і 62,1% респондентів відповідно) національні конференції, з'їзди, конгреси наші респонденти підняли на третє місце (51,3%). Понад третина респо-

ндентів (37,9%) удосконалюється за рахунок читання професійних журналів по спеціальності, що на нашу думку, не є достатнім для сучасних лікарів. Майже половина респондентів зазначили як джерела медич-

ної інформації і свого професійного розвитку Інтернет і дистанційне навчання - 46,2% і 45,6% відповідно (діаграма 8).

З перерахованих нижче джерел професійної інформації виберіть три найбільш важливих для Вас, якими Ви користуєтеся найчастіше:

649 відповідей



Діаграма 8. Джерела професійної інформації

Два запитання стосувалися **планування і кількісних показників освітньої активності**. На питання «Як ви плануєте свій професійний розвиток?» більшість, це майже дві третини респондентів (61,1%), відповіли, що роблять це самостійно, підбираючи підходящі заходи. Ще третина респондентів (36,6%) підбирають заходи в залежності від обставин. Таким чином, вибір заходів із БПР лікарями відбувається виключно самостійно за їхнім бажанням і особистою зацікавленістю.

Понад третина респондентів (37,6%) повідомила, що мають понад 50 балів, тобто вже досягли встановленого державою річного мінімуму. Кожен сьомий (16,1%) респондент накопичив від 41 до 50 балів, а майже кожен десятий має 31-40 балів (8,6%) і 21-30 балів (10,1%). Ще дві децили утворюють ті, хто мають 11-20 балів (10,1%) і 1-10 балів (10,0%) відповідно. Були й такі респонденти, що мають нульовий результат. Серед опитаних таких виявилась 41 особа – 6,4%, а в дійсності таких людей може бути і більше, оскільки сам факт участі в опитуванні свідчить про більш високу мотивацію, поінформованість і активність.

Окремий блок запитань стосувався **ролі керівництва закладів** в плануванні, організації та фінансуванні БПР. Відповідно до чинної нормативно-правової бази обов'язок забезпечити належні умови для БПР працівника, в тому числі його фінансування, покладається на працедавця, отже кошти на БПР лікаря мають бути передбачені у фінансових планах медичних закладах, але широкому загалу це невідомо. Лікарі також не відносять, як цими коштами можна скористатися, який порядок їх отримання, а громадські органі-

зації і, в першу чергу, профспілки на цьому не наполягають, хоча відповідно до законодавства вони мають і такі повноваження, і таку відповідальність. У відповідності до постанови Кабміну Міністрів України № 302 від 28.03.2020р. «фінансування безперервного професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я здійснюється за рахунок бюджетних коштів у порядку, затвердженому МОЗ України з урахуванням принципу індивідуального виділення фіксованої суми коштів на безперервний професійний розвиток окремого лікаря, а також за рахунок коштів фізичних та/або юридичних осіб та інших не заборонених законодавством джерел фінансування».

Тому окреме питання стосувалося поінформованості лікарів про **фінансову підтримку роботодавцем заходів БПР**. Як показали відповіді: понад три чверті (76,2%) нічого про це не знають, 10,3% відповіли більш відверто, що на це кошти не заплановані, 7,7% відповіли, що щось є, але невідомо, як цим можна скористатися, і лише 5,5% респондентів відзначили, що у фінплані закладу є окремий рядок, який це передбачає (не виключено, що такі інформовані лікарі можуть належати до адміністраторів).

На питання «В чому може бути підтримка БПР з боку працедавця?» респонденти обрали наступні відповіді: понад третина респондентів вважають вже достатньою підтримкою збереження заробітної плати на час навчання, а також можливість сплати декому за навчання на курсах з тематичного удосконалення (36% і 34,5% респондентів відповідно), але кожен четвертий (25,3%) респондент на це зовсім не розраховує (діаграми 9, 10).

Чи знаєте Ви про факт і розмір коштів виділених Вашим працедавцем на постійний професійний розвиток медичного персоналу?



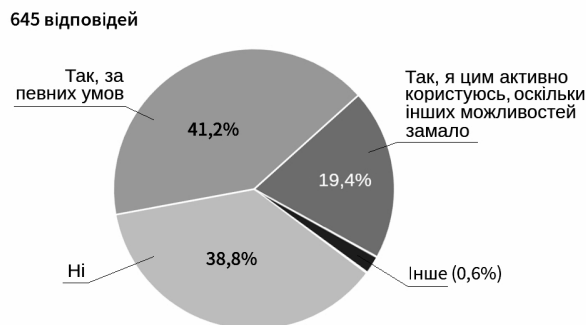
Діаграма 9. Виділення коштів на фінансування БПР працедавцем

На питання «Чи можете ви розраховувати на допомогу фармфірм?» були отримані різні відповіді. 41,2% респондентів вважають, що це можливо, але за певних умов. Майже стільки ж людей (38,9%) надали зовсім протилежну відповідь «ні, це неможливо». Тільки кожен п'ятий респондент (19,3%) відповів на це запитання позитивно і активно цими можливостями користується. З огляду на складні етичні питання, що постають в разі такої допомоги, це питання потребує особливої уваги і додаткового вивчення (діаграма 11).

На питання «Яку суму грошей вашого особистого доходу ви готові витратити на самоосвіту і підвищення кваліфікації?» були отримані такі відповіді (діаграма 12):

- кожен шостий чи сьомий респондент (15,5%) відповів, що в нього немає ніякої можливості це зробити;

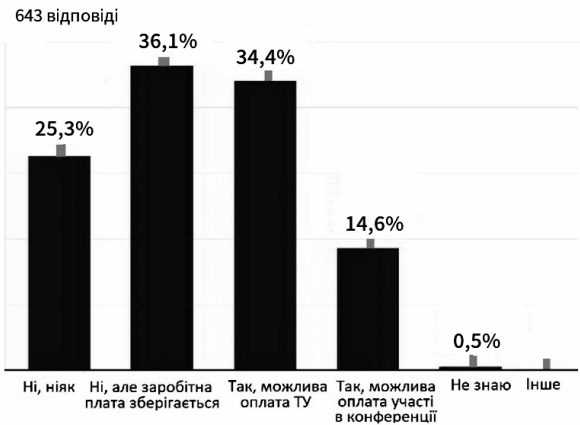
Чи можете Ви розраховувати/вже користувалися допомогою з боку фармацевтичних фірм або інших спонсорів



Діаграма 11 Як розраховують лікарі допомогу з боку фармфірм

На питання «Яке ваше ставлення до змін у системі БПР?» більшість респондентів (70%) відповіли, що вважають це позитивним кроком, але деякі респонденти мають застереження про поспішність, з

Чи можете Ви розраховувати на оплату Вашої подальшої медичної освіти/безперервного професійного розвитку за рахунок працедавця (може бути кілька відповідей)



Діаграма 10. Очікування щодо фінансування БПР працедавцем

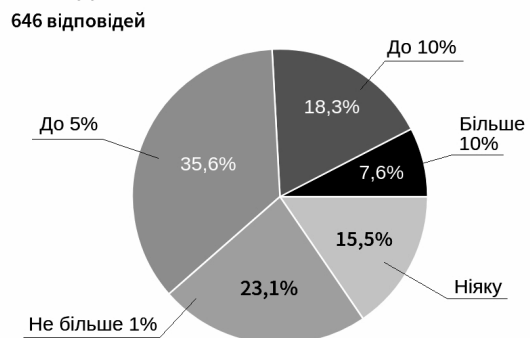
- кожен четвертий респондент (23%) заявив, що це може бути не більше 1,0% його особистого доходу;

- разом з тим кожен третій лікар (35,7%) погодився витратити на ці цілі до 5,0% свого доходу;

- ще кожен п'ятий респондент (18,7%) готовий віддати на цю справу трохи більше грошей, до 10% свого доходу;

- і хоч це виглядає досить несподівано, є також лікарі, які готові витратити на своє удосконалення більше 10% відсотків свого доходу. Це відносно невелика кількість (7,6%), але вона означає, що є лікарі, які в своєму прагненні до професійного зростання готові жертвувати суттєву долю свого скудного заробітку.

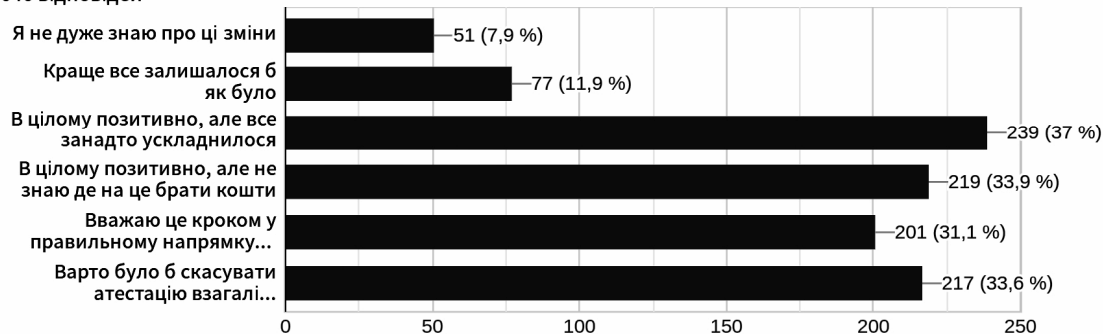
Сума грошей з особистого доходу, яку лікар готовий витратити на заходи БПР



Діаграма 12. Готовність до витрат із власного бюджету (% від доходу)

якою це робиться. А кожен третій респондент (33,4%) вважає за можливе взагалі скасування атестаційних категорій (діаграма 13).

Ваше ставлення до змін в системі професійного розвитку.
Можна дати кілька відповідей, але не більше трьох
646 відповідей



Діаграма 13. Ставлення до змін в БПР

Разом з тим, є і протилежні думки – 12% респондентів вважають, що було б краще, якщо все залишилось би, як було раніше, ще 7,9% респондентів зазначили, що вони не дуже в темі і не розуміють, що відбувається в питаннях БПР.

Як бачимо, спектр думок про БПР достатньо широкий. Але більшість респондентів на першому етапі змін підтримує той курс, що втілюється.

Висновки

Підсумовуючи отримані результати можна стверджувати:

1. Лікарська громадськість у своїй більшості схвально відноситься до змін у БПР. Разом з тим, певний негативізм в цьому питанні проявив кожний п'ятий лікар, і це є свідченням недостатньої поінформованості медичного персоналу та несистемності в діях керівництва медичних закладів і владних структур.

2. Головними мотивами професійного саморозвитку у значної більшості лікарів є внутрішнє бажання і прагнення до саморозвитку, бажання набути нових знань, розширити свої професійні можливості. Фінансова мотиваційна складова є невинуватно низькою.

3. Лікарі у своїй більшості проявляють себе активними і самостійними, намагаються вирішити по можливості проблеми і питання БПР, які перед ними постають. Вони надають перевагу науково-освітнім заходам, що проводяться на місцях, де вони живуть і працюють, а також дистанційному навчанню. Отже, орієнтуючись на інтереси, потреби і можливості лікарів, слід активно використовувати і розвивати ці форми постійної медичної освіти (далі – ПМО).

4. Більш висока активність в питаннях БПР, як і в опитуванні в цілому, лікарів первинної ланки може свідчити про їх більшу вмотивованість до праці в охороні здоров'я. Проте не виключено, що це обумовлено специфікою вибірки або тим, що лікарі первинної ланки довгий час були залучені до інших процесів реформування і краще при звичаїлися до сучасних засобів комунікації, зокрема до онлайн опитувань.

5. Гострим і фактично не вирішеним питанням є фінансова підтримка БПР лікарів, оскільки більшість з них не мають достатніх коштів, щоб самотужки вирішити питання свого професійного розвитку, і на значне підвищення заробітків лікарів ближчим часом розраховувати не доводиться. Лікарі потребують дієвої підтримки з боку відповідального працедавця і залучення до цієї справи партнерів і кооперації різних інституцій.

6. Питання БПР мають бути у фокусі уваги керівників медичних закладів, включати дієві управлінські заходи, бути публічними і зрозумілими для медичного персоналу. На часі є розробка і запровадження на засадах соціального партнерства програм для підтримки безперервного професійного розвитку лікарів. Основними партнерами для лікарів мають стати МОЗ України, органи місцевого самоврядування, лікарські асоціації та товариства. Важливо добитися долучення до цих програм соціально відповідального бізнесу, зокрема, фармацевтичної індустрії.

Перспективи подальших досліджень

Опитування та інші інструменти соціологічних досліджень про важливі зміни і напрямки розвитку в системі охорони здоров'я є важливим засобом визначення стану проблеми, і хоча дані цього дослідження досить сміливо можна екстраполювати на національний рівень, варто думати про проведення всеукраїнського опитування щодо питань постійної медичної освіти і безперервного професійного розвитку лікарів.

Конфлікт інтересів. *Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

Література

1. Андрух В.С., Андрух В.Н., Слободян М.В. (2019). Сучасні аспекти безперервного професійного розвитку лікарів у сфері охорони здоров'я України. Практикуючий лікар. №2, 5-8. <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/281/240>
2. Безперервний професійний розвиток: куди підуть «гроші за лікарем»? Інтерв'ю з проректором з науково-педагогічної роботи НМАПО імені П. Л. Шупика, професором Олександром Толстановим. Ваше Здоров'я, 27.01.20 р. URL <https://www.vz.kiev.ua/bezpererwnyj-profesijnij-rozvytok-kudy-pidut-grosi-za-likarem/>
3. Безперервний професійний розвиток лікарів у 2020 році. Потупалова Т.О. Сайт МОЗ <https://www.medsprava.com.ua/files/Articles%20MEDSPRAVA/1895/bpr.pdf>
4. Вороненко Ю. В., Мінцер О. П. (2017). Логіка використання портфоліо в забезпеченні якості післядипломної медичної освіти та безперервного професійного розвитку лікаря. Аналітичний огляд. Медична інформатика та інженерія. № 3, 5-13
5. «Про деякі питання безперервного розвитку лікарів». – Наказ МОЗ України № 446 від 22.02. 2019 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0293-19#Text>
6. «Про затвердження «Положення про систему безперервного професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я» Постанова КМ України від 28 березня 2018 № 302. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/302-2018-%D0%BF>

Матеріал надійшов до редакції 07.10.2020

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ АВТОРІВ

З метою дотримання міжнародних правил оформлення, авторам рекомендується ознайомитися з "Єдиними Вимогами до Рукописів для Біомедичних Журналів" на www.icmje.org.

У якості невід'ємної частини процесу публікації, автори, рецензенти і редактори повинні повідомити про будь-які конфлікти інтересів і надати детальну інформацію, підписавши форму Заяви про Службову Етику та надіславши її на адресу редакції журналу. Автори рукописів зобов'язані поважати право приватності пацієнта. Перед початком досліджен комісії про відсутність конфіденційної інформації та направлення установи. В направленні засвідчується, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями.

Статті публікуються українською, російською або англійською мовами. Авторський оригінал подається у двох примірниках, що складаються із основного тексту (стаття – 15 сторінок, огляд – 20 сторінок, коротке повідомлення – 7 сторінок); списку літератури (статті – до 20, огляди – до 50, короткі повідомлення – до 15 джерел); таблиць; ілюстрацій (не більше 4); назв рисунків; анотацій українською та англійською мовами (1800 знаків разом з ключовими словами), що повинні містити обґрунтування мети, матеріалів та методів, результати дослідження.

На першій сторінці зазначаються: шифр УДК; прізвища авторів, ініціали, наукові ступені та звання; назва статті; установи, де працюють автори, місто; ключові слова – від 5 до 10 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті. Назва статті російською, українською та англійською мовами повинна бути стислою і не перевищувати 120 символів. Підзаголовок є прийнятним. Текст статті повинен бути структурований наступним чином: вступ, мета, матеріал і методи, результати та висновок. На останній сторінці тексту власноручні підписи всіх авторів: прізвище, ім'я та по-батькові, поштова адреса, номери телефонів (службовий, домашній), за якими редакція буде контактувати із авторами. Подаючи статтю до редакції, автори тим самим підтверджують оригінальність роботи. Це означає, що авторські права або будь-які інші права власності третіх осіб не порушуються. Підписами автори засвідчують, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями. Текст друкується шрифтом не менше 2,8 мм на білому папері через півтора інтервали, на аркушах формату А4 (210×297 мм), поля з усіх боків по 20 мм. Крім двох роздрукованих копій, матеріал потрібно надати на компакт-диск, текст статті повинен бути у форматі Microsoft Word. Латинські терміни, іншомовні слова повинні бути надруковані курсивом. Тільки загальноживані скорочення можуть подаватися без пояснення. Скорочення у назві статті не є прийнятними. Всі величини приводяться в одиницях СІ, однак допустимими є й інші загальноживані позначення та одиниці вимірювання (l, min., h, C, Da, cal). Ілюстрації (рисунки, фотографії) повинні бути пронумеровані. Назви рисунків повинні бути надруковані на окремій сторінці. Малюнки повинні бути виконані з використанням інструментів, доступних у текстових редакторах або в Excel. Фотографії повинні бути високоякісними. Таблиці розміщуються на окремих аркушах, нумеруються послідовно, кожна сторінка супроводжується коротким заголовком. Рисунки є доповненням до тексту статті і не повинні повторювати інформації, поданої у рукописі. На звороті рисунків олівцем ставлять їхні порядкові номери, зазначають прізвище першого автора, скорочену назву статті. Список літератури оформлюється на окремих сторінках без скорочень. Автори подаються за абеткою, спочатку джерела кирилицею, потім латиницею. Посилання у тексті позначаються цифрами у [квадратних] дужках. Порядок оформлення списку літератури: для монографій – Прізвище, ініціали. Назва книги. Місце видання: видавництво, рік видання. Кількість сторінок; для журналів – Прізвище, ініціали. Назва статті. Назва журналу. Том, номер. Рік: сторінки, на яких вміщено статтю.

Одночасно, автори надають повний переклад тексту, підрисуночних підписів і табличних матеріалів англійською мовою. У переліку використаної літератури посилання, наведені кирилицею, транслітеруються із застосуванням програми "Trans 1.02" або подібних програм.

Усі рукописи журналу рецензовані незалежними експертами. Процедура рецензування включає перевірку статті протягом двох тижнів двома спеціалістами, призначеними редакційною радою. Рукопис із рецензією надсилається автору для внесення коректив перед остаточним поданням статті до редакції журналу.

Після публікації статті автори передають авторські права редакції журналу. Редакція залишає за собою право змінювати і виправляти рукопис, однак внесені корективи не повинні змінювати загального змісту та наукового значення статті.

Залучаючи до дослідження пацієнтів, автори несуть відповідальність за виконання етичних стандартів Гельсінкської декларації 1975 із поправками 2005 року. Рукопис повинен містити наступний пункт: "Ми заявляємо, що під час дослідження права пацієнтів були враховані у відповідності до вимог Гельсінкської конвенції". При виникненні сумнівів щодо відповідності рукопису до вимог Гельсінкської декларації, автори будуть зобов'язані відвідуватися про сумнівні аспекти дослідження і обґрунтувати підстави свого підходу.

Якщо дослідження виконується без залучення лабораторних тварин, рукопис повинен містити наступний пункт: "Ми заявляємо, що ми не проводимо досліджень на тваринах". Дослідження, які проводяться на тваринах, повинні відбуватися у відповідності із встановленими інституціональними нормами використання лабораторних тварин. Науковці повинні керуватися принципами гуманного ставлення до тварин, що використовуються в дослідках. Необхідно подати наступну інформацію: вид тварин, генетичний статус: лінія (згідно правил стандартного позначення ліній лабораторних тварин); категорія лабораторних тварин або їх мікробіологічний статус; маса та вік тварин на початку експерименту; карантин або тривалість періоду акліматизації під час перевезення тварин на великі відстані; утримання тварин під час експерименту (параметри мікроклімату, температура, вологість, об'єм повітря, світловий режим, тип клітки, тип підстилки). Автори повинні підтвердити відповідність нормативам утримання та догування тварин (Європейська конвенція про захист хребтових тварин, що використовуються з експериментальною або іншою метою. – Страсбург, 1986), наявність сертифікату якості, а також повідомити джерело набуття тварин. Необхідно описати всі процедури, які виконуються на тварині, дози препаратів, що вводилися, хірургічні втручання та інші дії, а також відмітити використання при цьому методів анестезії (див. інформацію про Права Людини і Тварини).

Ці правила поширюються на всі види рукописів, у тому числі статті, короткі доповіді, коментарі до клінічних випробувань. Рукописи, які не відповідають цим вимогам, будуть повернені авторам для корекції.

INFORMATION FOR AUTHORS

In order to comply with the international regulations, the authors are strongly encouraged to consult the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" at www.icmje.org.

As an integral part of the publication process, the authors, reviewers and editors are required to confirm whether they have any conflicts of interest to declare, and to provide details of these in the following Conflict of Interest Statement Form. The authors of the articles will respect the patients' right to privacy. Upon the familiarization with the abovementioned details, the patient must complete the Standard Statement of Informed Consent Form. The lack of confidential data must be certified by the act of expert committee attached to the article. The referral from the corresponding establishment with the statement that neither part of the suggested research has been published or accepted for publication in other journals must be sent with it as well.

Articles in Ukrainian, Russian or English are accepted for publication in *The Medical and Ecological Problems*. The article is submitted to journal in two copies. The article comprises the text of the research (15 pages for articles, 20 pages for reviews, 7 pages for brief reports); the list of cited literature (20 positions at most for articles; 50 positions at most for reviews; 15 positions at most for brief reports); tables, figures (no more than 4); legends and captions; summaries in Ukrainian, Russian and English (approximately 250 words) providing the arguments in support of the aim of the research, explanation of materials and methods, the results and conclusions.

The first page contains UDC code, author's record (name, initials, scholar degrees, title, the title of the article, institution, city) and keywords – from 5 to 10 words or phrases revealing the content of the article. Title of the paper in Russian, Ukrainian and English should be concise, it must not exceed 120 characters. A subtitle is acceptable. The text of original papers must be divided into paragraphs, including introduction, the aim of the research, materials and methods, results and conclusions. The last page must be manually signed by author(s) of the article, featuring first name, last name and patronymic, address, telephone numbers (office, home) for Editorial office to keep contact with. By submitting a paper to the editor, authors thereby confirm the original form of the articles, which means that the copyright or any other property rights of the third parties are not violated. The author(s) sign the article thereby certifying that neither part of the suggested research has been published or accepted for publication in other journals. The text of the manuscript must be in printing type no less than 2,8 mm, double-spaced, on A4-size sheets (210×297 mm); margins from each side – 20 mm. Along with 2 printed copies, the manuscript is provided in Microsoft Word format on electronic media. Latin notions and foreign words must be typed in italics. Only common abbreviations may be left unexplained. No abbreviations are acceptable in the title. All values are set in SI units; however, other generally used abbreviations and units (l, min., h, C, Da, cal) are also accepted. Figures (drawings, photographs) must be numbered. Figure captions are to be printed on a separate page. Drawings should be prepared using tools available in Word processors or in Excel. Photographs must be of high quality. Tables should be on separate sheets, numbered consecutively and headed by a concise title. Figures are adjuncts to the text and should not repeat material presented therein. On the reverse side of the figures it is necessary to write with a pencil their sequence numbers, name of the first author and the short title of the article. The list of cited literature is provided on a separate page without abbreviations. The authors are stated in alphabetical order, at first the sources in Cyrillic alphabet, then in Roman alphabet. The references in the text are indicated in [square] brackets. The cited works are to be compiled in the following way: for monographies – Name, initials. Book name. Place of publication. Publishing house, year. Total number of pages; for journals – Name, initials. Article name. Abbreviated name of journal. Volume, number: pages containing the article.

At the same time the authors provide full translation of the article's text, picture captions and table materials into English. In the list of references, the Cyrillic positions must be transliterated with the use of "Trans 1.02" or similar programs.

The original papers are peer-reviewed. Usually editorial staff chooses two readers who review papers during two weeks. The manuscript with review is sent to authors and after being corrected is delivered to editorial office for final acceptance.

Upon publication of the paper, the authors transfer the copyright to the Editorial office of the journal. The Editorial office reserves the right to alter and correct the manuscript considered for publication in the way that will not change its overall content and value.

When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures were performed in accordance with the ethical standards of Helsinki Declaration of 1975 as revised in 2005. Therefore the manuscript must include the following clause: "We declare that during research the rights of patients were taken into consideration according to Helsinki Convention". If doubts for that matter arise, the authors must account for the doubtful aspects of the study and explain the reasons for their approach.

If the research does not presuppose experiments on laboratory animals, the article must include the following statement: "We declare that we do not perform research on animals". When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guides for care and use of laboratory animals were respected. The authors must follow the principles of humane attitude to animals used in experiments. They must submit the following information: type of animals, genetic status: the line (according to standard rules of defining the lines of laboratory animals); the category of laboratory animals or their microbiological status; weight and age of animals at the beginning of the experiment; quarantine or acclimatization period during transportation over long distances; maintenance conditions during the experiment (microclimate parameters, temperature, humidity, air volume, light conditions, cage type, type of bedding material). The authors must prove the compliance with normative standards on animals maintenance and foddering (European Convention for the Protection of vertebral animals used in experiments or other purposes. – Strasbourg, 1986) and provide the information as to the acquisition source of animals, as well as the quality certificate. It is necessary to describe all procedures performed on animals, introduced doses of medications, surgical interventions and other actions, the use of anesthesia methods (See Statement of Human and Animal Rights).

The abovementioned requirements must apply to all original papers, including original research, brief reports, case reports and also for comments on clinical trials. Manuscripts that do not meet these requirements will be returned to authors for correction.