



9 - 1 (2021)

ISSN: 2663-5909 (print)
2664-4231 (online)

eumj.med.sumdu.edu.ua



Міністерство освіти і науки України
The Ministry of Education and Science of Ukraine

EASTERN UKRAINIAN MEDICAL JOURNAL

СХІДНОУКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 9 № 1' 2021

Vol. 9 Iss. 1' 2021

Заснований у 1994 році
Founded in 1994

Суми, Сумський державний університет
Sumy, Sumy State University

З 17.11.2018 р. відбулась офіційна зміна назви видання з «Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень» на «Eastern Ukrainian Medical Journal»

Журнал публікує статті, які розглядають актуальні питання клінічних та експериментальних медичних досліджень, випадки з медичної практики та огляд літератури, підготовлені професорсько-викладацьким складом, аспірантами, здобувачами університету та інших ВНЗ, а також вченими та спеціалістами інших наукових установ України та за її межами.

Для викладачів ВНЗ, наукових працівників, аспірантів.

Рекомендовано до друку вченою радою
Сумського державного університету
протокол № 9 від 12.02.2021 р.

Адреса редакційної колегії:

вул. Р.-Корсакова, 2, м. Суми,
Україна 40007

The address of the editorial board:

2 R.-Korsakova St., Sumy 40007
Ukraine

Tel. (0542) 662-318
e-mail: eumj@med.sumdu.edu.ua
<http://eumj.med.sumdu.edu.ua>

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 19908-9708 ПР від 04.03.2013 р.

Президією ВАК України (наказ № 455
від 15 квітня 2014 р.) журнал зареєстровано
як наукове видання з медичних наук

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Сміян О. І. – **головний редактор**,
д-р мед. наук, професор, Сумський
державний університет, Суми, Україна;
e-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua

Бергілевич О. М. – **заступник редактора**,
д-р вет. наук, доцент, Сумський
державний університет, Суми, Україна;
e-mail: o.bergylevykh@med.sumdu.edu.ua

Васильєва О. Г. – **секретар редакційної
колегії**, канд. мед. наук, Сумський
державний університет, Суми, Україна;
e-mail: ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua

Атаман О. В., д-р мед. наук, професор,
Сумський державний університет,
Суми, Україна;

Винниченко І. О., канд. мед. наук,
Сумський обласний клінічний
онкологічний диспансер, Сумський
державний університет, Суми, Україна;

Гарбузова В. Ю., д-р біол. наук,
професор, Сумський державний
університет, Суми, Україна;

Кириленко С. Д., канд. біол. наук,
Державний університет Кампінас,
Кафедра структурної та функціональної
біології, Кампінас, Бразилія;

Лобода А. М., д-р мед. наук, доцент,
Сумський державний університет,
Суми, Україна;

Майданник В. Г., д-р мед. наук,
академік НАМН України,
Національний медичний університет
ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна;

Москаленко Р. А., канд. мед. наук,
доцент, Сумський державний
університет, Суми, Україна;

EDITORIAL BOARD

Smiyan O. I. - Editor-in-Chief, Doctor of
Medical Sciences, Professor, Sumy State
University, Sumy, Ukraine;
e-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua

Berhilevykh O. M. - Deputy Editor, Doctor
of Veterinary Sciences, Associate Professor,
Sumy State University, Sumy, Ukraine;
e-mail: o.bergylevykh@med.sumdu.edu.ua

Vasilyeva O. G. - Editorial Secretary,
PhD, Sumy State University, Sumy,
Ukraine;
e-mail: ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua

Ataman O. V., Doctor of Medical
Sciences, Professor, Sumy State
University, Sumy, Ukraine;

Vynnychenko I. O., PhD, Sumy
Regional Clinical Oncology Center,
Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Harbuzova V. Yu., Doctor of Biological
Sciences, Professor, Sumy State
University, Sumy, Ukraine;

Kirilenko S. D., PhD, State University of
Campinas, Department of Structural and
Functional Biology, Campinas, Brazil;

Loboda A. M., Doctor of Medical
Sciences, Associate Professor, Sumy
State University, Sumy, Ukraine;

Maidannyk V. G., Doctor of Medical
Sciences, Academician of the National
Academy of Medical Sciences of Ukraine,
Bogomolets National Medical University,
Kyiv, Ukraine;

Moskalenko R. A., PhD, Associate
Professor, Sumy State University, Sumy,
Ukraine;

Погорєлов М. В., д-р мед. наук, доцент,
Сумський державний університет,
Суми, Україна;

Рейлі Гвендолін, кандидат наук,
науковий співробітник відділу
тканинної інженерії, Шеффілдський
Університет, Шеффілд, Великобританія;

Романюк А. М., д-р мед. наук, професор,
Сумський державний університет,
Суми, Україна;

Сінгер Б. Б., канд. мед. наук, Інститут
анатомії Університету Дуйсбург-Ессена,
Німеччина;

Сміянов В. А., д-р мед. наук, доцент,
Сумський державний університет,
Суми, Україна;

Средкова М. П., д-р мед. наук, професор,
Медичний університет м. Плевен,
Плевен, Болгарія;

Суходуб Л. Ф., д-р фізико-математичних
наук, професор, чл.-кор. НАН України,
Сумський державний університет,
Суми, Україна;

Усоніс В., д-р мед. наук, професор,
Вільнюський університет, Вільнюс,
Литва;

Фал А. М., д-р мед. наук, професор,
Національний інститут Громадського
Здоров'я, Варшава, Польща;

Циркунов В. М., д-р мед. наук,
професор, Гродненський державний
медичний університет, Гродно,
Білорусь;

Чемич М. Д., д-р мед. наук, професор,
Сумський державний університет,
Суми, Україна.

Pogorielov M. V., Doctor of Medical
Sciences, Associate Professor, Sumy
State University, Sumy, Ukraine;

Reilly Gwendolen, PhD., Academic Staff
Member at the Department of Tissue
Engineering, Sheffield University,
Sheffield, UK;

Romaniuk A. M., Doctor of Medical
Sciences, Professor, Sumy State
University, Sumy, Ukraine;

Singer B. B., PhD, Institute of Anatomy,
University of Duisburg-Essen, Germany;

Smijanov V. A., Doctor of Medical
Sciences, Associate Professor, Sumy State
University, Sumy, Ukraine;

Sredkova M. P., Doctor of Medical
Sciences, Professor, Medical University of
Pleven, Pleven, Bulgaria;

Sukhodub L. F., Dr. Sci. in Physics and
Mathematics, Professor, Corresponding
Member of the National Academy of
Sciences of Ukraine, Sumy State
University, Sumy, Ukraine;

Usonis V., Dr. Med. Habil., Professor,
Vilnius University, Vilnius, Lithuania;

Fal A. M., Doctor of Medical Sciences,
Professor, National Institute of Public
Health, Warsaw, Poland

Tsyркunov V. M., Doctor of Medical
Sciences, Professor, Grodno State Medical
University, Grodno, Belarus;

Chemych M. D., Doctor of Medical
Sciences, Professor, Sumy State
University, Sumy, Ukraine.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

LITERATURE REVIEW

A. O. Ojetunde ANTIDIABETIC EFFECTS OF MEDICINAL PLANTS	1	A. O. Ojetunde ANTIDIABETIC EFFECTS OF MEDICINAL PLANTS
С. В. Попов, О. І. Сміян, А. О. Профатило СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО СТАНОВЛЕННЯ МІКРОБІОМУ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ	18	S. V. Popov, O. I. Smiian, A. O. Profatylo THE PRESENT CONCEPTION OF NEONATAL MICROBIOME FORMATION

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

І. І. Зарівна, В. А. Левченко, І. П. Вакалюк, М. В. Максим'як, О. С. Мороз ГІПЕРВЕНТИЛЯЦІЙНИЙ СИНДРОМ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ	29	I. I. Zarivna, V. A. Levchenko, I. P. Vakalyuk, M. V. Maksymyak, O. S. Moroz HYPERVENTILATION SYNDROME AS A RISK FACTOR OF DIASTOLIC DYSFUNCTION AMONG HYPERTENSION PATIENTS
О. В. Залівська, А. А. Антонів, О. В. Каушанська, Н. Д. Павлюкович, О. М. Ніка РЕАБІЛІТАЦІЙНИЙ ВПЛИВ ВОДИ НИЗЬКОГО ПОВЕРХНЕВОГО НАТЯГУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК	39	O. V. Zaliavska, A. A. Antoniv, O. V. Kaushanska, N. D. Pavlyukovich, O. M. Nika A REHABILITATION EFFECT OF WATER WITH LOW SURFACE TENSION ON THE FUNCTIONAL CONDITION OF THE KIDNEYS
В. Г. Псарьова, М. М. Кочусьва, Г. І. Кочусьв ОСОБЛИВОСТІ ГЕМОДИНАМІЧНИХ ТА МЕТАБОЛІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ІЗ СУПУТНИМ ОЖИРІННЯМ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД АКТИВНОСТІ РЕНІНУ В ПЛАЗМІ	46	V. H. Psarova, M. M. Kochuieva, G. I. Kochuiev PECULIARITIES OF HEMODYNAMIC AND METABOLIC INDICATORS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CONCOMITANT OBESITY DEPENDING ON PLASMA RENIN ACTIVITY
Ю. В. Тиравська, О. М. Бондарчук, Н. Г. Ракша, В. Г. Лизогуб, О. М. Савчук ПОКАЗНИКИ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ СИСТЕМИ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ: ФОКУС НА КЛІНІЧНІ ТИПИ НЕСТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ	54	Y. V. Tyravska, O. M. Bondarchuk, N. G. Raksha, V. G. Lizogub, O. M. Savchuk SOME FIBRINOLYTIC PARAMETERS IN CORONARY ARTERY DISEASE PATIENTS: FOCUS ON UNSTABLE ANGINA SUBGROUPS
Д. Ю. Нечитайло, Ю. М. Нечитайло, Т. М. Міхєєва, О. Ю. Нечитайло ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКІВ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ТА РІВНЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ	66	D. Yu. Nechytailo, Yu. N. Nechytailo, T. N. Miheeva, O. Yu. Nechytailo RELATIONSHIP BETWEEN PHYSICAL DEVELOPMENT INDICATORS AND BLOOD PRESSURE LEVEL IN SCHOOL-AGE CHILDREN

Л. Ф. Касунгу	73	L. F. Kasungu
НАЙБЕЗПЕЧНІШИЙ МЕТОД ІНДУКЦІЇ ПОЛОГІВ ЗА ДОПОМОГОЮ МІЗОПРОСТОЛУ		THE SAFEST METHOD OF INDUCING LABOUR WITH MISOPROSTOL
І. В. Лутай, А. С. Іванова, Т. А. Гусєва	80	I. V. Lutai, A. S. Ivanova, T. A. Husieva
КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ		CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF LYME BORRELIOSIS
Ю. О. Сміянова	87	Yu. O. Smiianova
ПЛАЗМОВА КОНЦЕНТРАЦІЯ ЕНДОТЕЛІНУ-1 У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ПОСДНАНУ З ОЖИРІННЯМ, ЗАЛЕЖНО ВІД LYS198ASN ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ЕНДОТЕЛІНУ-1		PLASMA CONCENTRATION OF ENDOTHELIN-1 IN PATIENTS WITH HYPERTENSION ASSOCIATED WITH OBESITY, DEPENDING ON THE LYS198ASN POLYMORPHISM OF THE ENDOTHELIN-1 GENE

ТЕОРЕТИЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

THEORETICAL & EXPERIMENTAL MEDICINE

Ю. В. Шкатула, Ю. О. Бадіон	95	Yu. V. Shkatula, Yu. O. Badion
ПРО ВИКОРИСТАННЯ ПІДДОСЛІДНИХ ТВАРИН В ОСВІТНЬОМУ ПРОЦЕСІ		A POINT ON THE USE OF TEST ANIMALS IN EDUCATIONAL PROCESS
О. М. Ніка, О. В. Залявська, О. В. Каушанська	101	O. M. Nika, O. V. Zaliavska, O. V. Kaushanska
РАННЯ ТА ВІДСТРОЧЕНА РЕАКЦІЯ БІЛКА HIF-1A В ПОЛЯХ ГІПОКАМПА НА ІШЕМІО-РЕПЕРФУЗІЮ В ЩУРІВ І З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ		EARLY AND REMOTE RESPONSE OF HIF-1A PROTEIN IN THE HIPPOCAMPUS FIELDS TO ISCHEMIA-REPERFUSION IN RATS WITH DIABETES MELLITUS
В. І. Федорченко, В. П. Полянська, С. В. Зачепило, Н. О. Боброва, Г. А. Лобань	107	V. I. Fedorchenko, V. P. Polanska, S. V. Zachepilo, N. O. Bobrova, G. A. Loban
АНАЛІЗ ДОСВІДУ ВИКЛАДАННЯ МІКРОБІОЛОГІЇ ONLINE У ПЕРІОД КАРАНТИНУ		ANALYSIS OF MICROBIOLOGY ONLINE TEACHING IN QUARANTINE CONDITIONS
Н. Г. Малиш, М. В. Мацюк, А. В. Сенченко	115	N. G. Malysh, M. V. Matsyuk, A. V. Senchenko
СУЧАСНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ З АЕРОЗОЛЬНИМ ШЛЯХОМ ПЕРЕДАЧІ У СУМСЬКІЙ ОБЛАСТІ		MODERN FEATURES OF THE EPIDEMIC PROCESS OF VIRAL INFECTIONS WITH AEROSOL TRANSMISSION IN SUMY OBLAST

Abstract

A. O. Ojetunde,
*Ladoke Akintola University of
Technology, Ogbomoso, Nigeria*

ANTIDIABETIC EFFECTS OF MEDICINAL PLANTS

Diabetes is a chronic disorder that is characterized by an increase in blood glucose (hyperglycemia) with alteration of protein, carbohydrates, and fat metabolism. Consequently, it can lead to renal failure, atherosclerosis, nerve damage, blindness, and coronary heart disease. It is also known as the 5th leading cause of death. Although, there are numerous types of glucose-lowering drugs that exhibit anti-diabetic effects but results of treatment in patients are still not so perfect. Therefore, many treatments that include the use of medicinal plants are suggested and encouraged. Medical plants are believed to contain chemical substances with potential curative effects and can often have anti-diabetic effects. This study introduced about 23 effective medicinal plants reported by various experimental researchers with the curative potential to treat diabetes. Although, most of the research used animal models, there is a clear indication that medicinal plants with anti-diabetic potentials are being investigated by several researchers. However, there is a need for further research to be conducted with isolated bioactive ingredients present in these plants in order to have potential ingredients that could be used as a pharmacological agent in the treatment of diabetes mellitus with fewer adverse effects. Again, the mechanisms of action of these medicinal plants in ameliorating diabetes need to be investigated.

Keywords: diabetes mellitus, antidiabetic plants, medicinal plants, hyperglycemia, hypoglycemia, insulin, antioxidants.

Corresponding author: aoojetunde@gmail.com

Introduction

Diabetes is a chronic disorder characterized by an increase in blood glucose (hyperglycemia) with alteration of protein, carbohydrates and fat metabolism [1, 2]. It is caused by either insulin deficiency or malfunction [2]. Diabetes mellitus leads to high blood glucose level, which causes acute complications such as hyperglycemia and hypoglycemia accompanied with long-term complications in many organs of the body, which may result to increased tendency of renal failure, atherosclerosis, nerve damage, blindness and

coronary heart disease resulting in increasing disability [3].

However, it can be classified as either Type I diabetes, Type II diabetes or gestational diabetes mellitus on the basis of clinical representation of the disorder [4]. According to statistics, in 2012, diabetes mellitus affects about 200 million people in the world [5], and it is estimated to rise to over 366 million in the year 2030 [6]. It is also known as the 5th leading cause of death [7]. Oxidative stress (OS) plays a major role in the pathogenesis of micro-vascular and macro-vascular diabetic

complications. Hyperglycemia, insulin resistance (IR), and dyslipidemia are present in diabetic patients due to increased OS [8]. Recently, there are different treatments available to control diabetes which includes insulin therapy, diet and pharmacotherapy. Additionally, there are numerous types of glucose-lowering drugs that exhibit anti-diabetic effects via diverse mechanisms of action [9]. But, inspect of the progress significantly made in the treatment of diabetes, the results of treatment in patients is still not so perfect. These treatments are known to have disadvantages which include side effects, drug resistance (reduction of efficiency), and even toxicity [9]. For instance, glucose-lowering drugs are not able to control presence of excess lipids in the blood (hyperlipidemia) [10].

Recently, many treatments that include the use of medicinal plants are suggested and encouraged [11, 12, 13]. Medical plants are believed to contain chemical substances such as flavonoids, carotenoids, terpenoids, glycosides, alkaloids with potential curative effects and can often have anti-diabetic effects [14, 15]. The anti-hyperglycemic effects that occur from treatment with plants are most times due to the ability of the plants to improve the action of pancreatic tissue, which is carried out by either increased insulin secretions or reduced intestinal absorption of glucose [9]. The increasing number of people with diabetes has raised a concern for the medical community and the public at large. The aim of this study is to introduce a number of effective medicinal plants with curative potential to treat diabetes and to present other mechanisms of plant compounds used to reduce blood glucose levels. This study will help the medical community and the world at large to find and use a suitable pharmacological agent to treat diabetes with less adverse effects.

Acacia nilotica

Acacia nilotica belong to the family Mimosaceae. In a study that was carried out to evaluate the efficiency of *Acacia nilotica* leaf to ameliorate diabetic complications, oral administration of 50 mg/kg and 200 mg/kg of *Acacia nilotica* leaf extract to alloxanized mice for 20 days significantly lowered systemic glucose load and insulin resistance without showing any significant effects on insulin sensitivity. Additionally, lowered level of HbA1c and improved glucose utilization supported the anti-hyperglycemic properties of *Acacia nilotica* leaf. Renal (creatinine, blood urea nitrogen (BUN)) and

hepatic (AST, ALT) and injury markers were lowered and there was normalization of dyslipidemia. Furthermore, peroxidase and catalase (CAT) activities in liver, skeletal muscle and kidney increased. It was reported that the plant contains phenolic, flavonoid, catechol, tocopherol and β -sitosterol [16]. In another experiment to determine the effect of *Acacia nilotica* leaves extract in reducing the high level of glucose and lipid in the blood in alloxanized diabetic rats. Oral administration of *Acacia nilotica* aqueous methanol leaves extract for 1–3 weeks significantly decreased fasting blood glucose (FBG), low density lipoprotein (LDL), phospholipids, triglyceride (TG), total cholesterol (TC), and very low density lipoprotein (VLDL). In addition, the level of high density lipoprotein (HDL) and the level of serum insulin increased. The duration of these effects was noted after 2 weeks of treatment [8]. Also, 200 mg/kg of *Acacia nilotica* fruit extract orally administered for 5 weeks to alloxan-induced diabetic rats significantly decreased serum level of LDL and TG, although, there was no significant change in the serum glucose concentrations of diabetic rats [17]. Another study used the *Acacia nilotica* pods extract to determine its therapeutic effect on streptozotocin (STZ) induced diabetic nephropathy in rat. In this experiment, 150 and 300 mg/kg administration of the extract for 60 days decreased the blood glucose level, and restored creatinine, and serum urea. The normal histopathological architecture of kidney was restored, glomerular size and damaged area were ameliorated, and the adverse effect of diabetes on lipid peroxidation (LPO), superoxide dismutase (SOD) and glutathione (GSH) activity was attenuated [18]. Oral administration of *Acacia nilotica* leaves extract (300 mg/kg b.w), in comparison to glyburide (900 microgm/kg b.w) for 3 weeks significantly decreased fasting blood glucose FBG and increased insulin level in STZ-induced diabetic rats [19]. Also, administration of *Acacia nilotica* leaves extract resulted into hypoglycemic and anti-platelet aggregation in STZ induced diabetic rats [20]. In summary, aqueous methanol extract from *Acacia nilotica* (AN) fruits, bark, pods and seeds have been reported to be used traditionally for the treatment of diabetes [19, 33].

Adonsonia digitata

Adonsonia digitata of the family Malvaceae have been reported to be traditionally used for the treatment of diabetes mellitus in Nigeria. The oral administration of the seed prepared by infusion was

reported to be used. Also the infusion of the powered fruit of *Adonsonia digitata* and cow milk was also reported in the study [21]. Traditionally, various parts of the *Adonsonia digitata* tree have been used to cure many clinical illnesses such as dysentery and diarrhea. Phytochemical screening has indicated that the leaf extract of *Adonsonia digitata* contains saponins, flavonoids, mucilage, alkaloids and steroids [22]. In an experimental research to determine and evaluate the hypolipidaemic and hyperglycaemic effects of methanolic extract of *Adonsonia digitata* leaves, oral administration of 200 mg/kg and 400 mg/kg of the extract for 6 weeks to STZ induced diabetic rats significantly decreased the blood glucose, TG, cholesterol, glycosylated hemoglobin, LDL, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), and malondialdehyde (MDA) levels by 46.7%, 43%, 48.91%, 46.15%, 60%, 45.45%, 66% and 30.4%, respectively, in comparison to the diabetic control group. Also, the decline of red blood cell (RBC) count, packed cell volume (PCV), hemoglobin level, HDL and erythropoietin concentration was mitigated. While the level of antioxidant enzymes, SOD and CAT were maintained with reduction in GSH and reduction of elevated white blood corpuscles (WBC) count [22].

Allium cepa

Allium cepa (onions) belonging to the family Amaryllidaceae have been reported to have anti-diabetic effects in different experimental researches. A study carried out to evaluate the effects of onion (*Allium cepa*) dried by heat treatment on FBG level and plasma lipid profile in STZ induced diabetic rats showed a significant lower level of FBG, TG, LDL and TC after 5% onion powered dried at -70°C in a lyophilizator was administered to the diabetic rats. In this experiment HDL level increased [23]. The fasting serum HDL was increased in an experiment carried out to determine the antioxidant activity and hypoglycemic effects of *Allium cepa* in STZ induced diabetic rats. In this experiment, lipoperoxide concentration and lipid hydroperoxide were not increased after administration of *Allium cepa* [24]. However, in a clinical study with type 1 and type 2 diabetic patients, oral ingestion of crude *Allium cepa* (100g) by the diabetic patients caused a significant decrease in FBG level in type 1 diabetic patient by about 89 mg/dl in comparison to insulin (145 mg/dl), while in the type 2 diabetic patients, significant decrease in FBG level by 40 mg/dl was observed in relation to glibenclamide (81 mg/dl). In

this same study, after 4 hours, induced hyperglycemia was significantly reduced by about 120 mg/dl in patients with type 1 diabetes, in comparison to water (77 mg/dl) and insulin (153 mg/dl) with same dose of crude *Allium cepa*, while in type 2 diabetic patient, a significant reduction of about 159 mg/dl compared to water (55 mg/dl) and glibenclamide (114 mg/dl) was observed [25]. Onions is believed to contain flavonoids like quercetin and quercetrin. It also contains sulphur compounds like allyl propyl disulphide and cysteine [25]. These compounds are believed to have antibiotic, anticancer, hypocholesterolaemic, antithrombotic, antioxidant, antibacterial, antidiabetic and fibrinolytic effects [26, 27, 28, 29, 34, 35, 36, 37]. A bioactive flavonoid (Kaempferol-3-O- β -D-6{P- Coumaroyl} Glucopyranoside) that was isolated from *Allium cepa* was used to determine its antidiabetic effect on alloxan-induced diabetic male rat. The isolated compound administered at 25 mg/kg to the diabetic rats significantly decreased blood glucose in diabetic rats in a manner comparable to the effects obtained with 2 mg/kg of glibenclamide [30]. Also, supplementation of onion powder (7% w/w) administered to STZ-induced diabetic rat for 5 weeks caused reduced level of blood glucose, triglyceride, total serum lipid, renal oxidative stress, and atherogenic index in comparison to the control groups. In this experiment, high density lipoprotein cholesterol/total cholesterol ratio increased [31]. Aqueous extract of onion exhibited an antithrombotic effect in STZ-induced diabetic rats [32].

Anacardium occidentale

Anacardium occidentale (cashew) belongs to the family Anacardiaceae. The root, bark, stem and leaves of *Anacardium occidentale* have been experimentally researched for their antidiabetic effects. For instance, in an experimental study, 2 mg/100g-body weight of crude ethanolic extract of cashew root orally administered to adult guinea pigs and albino rats 3 times daily for 7 days significantly decreased plasma glucose level, cholesterol, liver glycogen and total lipid in guinea pig and albino rats after increased postprandial glucose level, although, plasma protein was not affected [38]. In essence, it could be concluded that ethanolic extract of cashew root can be used as a treatment and for the management of diabetes mellitus. Furthermore, isolated and characterized compounds (stigmast-4-en-3-ol and stigmast-4-en-3-one) gotten from the hexane extract of the bark of

Anacardium occidentale were used in an experiment to determine their hypoglycemic effects. In this experiment, intravenous administration of these compounds at 1.3 mg/kg b.w significantly reduced blood glucose level in normal, healthy dogs. It was hypothesized that these compounds presence in cashew bark could be responsible for its hypoglycemic effects [39]. Also, 100 mg/kg of *Anacardium occidentale* administered to alloxan-induced diabetic rats showed a significant increase in SOD activity [40]. In another experiment, when graded doses (100-800 mg/kg p.o.) of aqueous and methanolic stem-bark extracts of *A. occidentale* was administered to STZ induced diabetic rat, there was dose-dependent, significant decrease in the blood glucose level of fasted normal and fasted diabetic rats. In the same study, a single dose of 800 mg/kg p.o., of *Anacardium occidentale* stem-bark aqueous and methanolic extracts significantly decreased mean basal blood glucose level of fasted normal and fasted diabetic rats, although, it was reported that these extract is less potent in comparison to insulin. The authors concluded that the presence of terpenoid and/or coumarin in the extract could have caused the hypoglycemic effects but the mechanism is not yet fully understood [41]. In another study, administration of methanolic leaves extract of *Anacardium occidentale* to alloxan-induced diabetic rat caused 79.2% change compared to Tolbutamide (63.1%) over 4 hours for moderately diabetic rat. In the experiment, when diabetes became severe, the extract reduced blood glucose level by 20.8% compared to Tolbutamide (47.63%) over 4 hours, although, the values were not considered to be significant. So, *Anacardium occidentale* is believed to have similar ability in lowering blood glucose concentration compared to Tolbutamide (a reference drug) [42]. Injection of 100 mg/kg of *Anacardium occidentale* plant extract to neonatal STZ diabetic rats for 30 days caused a significant decrease in FBG level. The effects gotten are similar to the treatment with Pioglitazone (a standard drug). It was reported that, for future purpose, specific compound(s) responsible for the antidiabetic effects of *Anacardium occidentale* is needed to be investigated [49].

Azadirachta indica

Neem (*A. indica*) belongs to the family Meliaceae. Traditionally, maceration of *Azadirachta indica* leaves and *Vernonia amygdalina* (bitter leaf) has been reported to be orally used to treat diabetes in Nigeria [21].

Azadirachta indica is known to have hypoglycemic, hypolipidemic, hepatoprotective and immunostimulant properties [43, 44]. Some chemical compounds such as nimolinone, nimbinone, kulactone, isonimocinolide, nimocinolides, nimbin, azadirachtin, salanin, flavonoids, meldonindiol, myricetin, isomargosinolide, margosinolide, desacetyldihydro-nimbinic acid and vilasinin have been isolated from *A. indica* leaves [45, 46, 47]. In an experimentally study, ethanolic extract of *Vernonia amygdalina* (VA) and *Azadirachta indica* (AI) co-administered at 200 mg/kg, 50:50 to STZ-induced diabetic rats for 28 days reduced blood glucose, T3 and T4. Decreased glutathione peroxidase (GPx) and CAT activities were ameliorated and SOD activities increased. It was reported that the antidiabetic synergistic action of VA/AI could be due to insulin mimetic action, oxidative stress attenuation and β -cell regeneration [48]. In another study, intraperitoneal injection of chloroform plant extract of *Azadirachta indica* to STZ induced diabetic mice for 21 days regenerated insulin-producing cells with increase in plasma insulin and c-peptide levels. In the experiment, intestinal glucosidase activity reduced, glucose-6-phosphate dehydrogenase activity and hepatic, skeletal muscle glycogen content increased, and oral glucose was well tolerated [50]. *A. indica* is reported to have bioactive compounds such as rutin, quercetin and nimbidin, which is said to be responsible for its hypoglycemic effects [51]. The hypoglycemic effect of combination of *Azadirachta indica* and *Gynura procumbens* was carried out by Sunarwidhi *et al.* In the experiment, the macerated extracts administered to alloxan-induced diabetic rats for 15 days significantly improved the morphology of β -cells and the islets of Langerhans. Also, insulin expression increased and elevated-glucose concentration decreased [51]. Furthermore, in a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study, subjects with type 2 diabetes already placed on standard metformin therapy received different doses of neem for 12 weeks. In this experiment, neem at 125, 250, and 500mg doses significantly decreased postprandial blood sugar level, FBG, HbA1C and IR compared to the placebo group. Endothelial function improved OS and systemic inflammation decreased but there was no effects on lipid profile or platelet aggregation. It was suggested by the authors that neem may cure hyperglycemia, systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with type 2

diabetes in comparison to the effects of metformin [52]. In another study, butanol fraction of *Azadirachta indica* ethanol stem bark extract showed DDPH scavenging activity, FRAP activity, ameliorated oxidative injury in hepatic tissue by reducing malondialdehyde (MDA) concentration significantly, improved the activities of SOD and CAT, improved glucose uptake in psoas muscle with or without insulin, and inhibited activities of α -glucosidase and α -amylase. Sistosterol, campesterol, stigmasterol, squalene and nimbiol are reported to be present in *Azadirachta indica*. It was suggested that butanol and ethyl acetate fractions of *A. indica* may possibly have bioactive compounds with potentials to cure diabetes [53]. Impaired nerve functions and delayed nerve recovery occurring due to hyperglycemia-induced OS was ameliorated in STZ-induced diabetic rats by the action of *A. indica* flower extract at a dose of 250, 500 or 750 mg/kg. In this experiment, functional recovery (motor and sensory functions) improved significantly, MDA levels significantly decreased, while SOD activity and axon density significantly increased. It was suggested by the authors that *A. indica* flower extract may have antioxidative effect [54]. In another study, combination of (1:1) aqueous extract of dried powder of *Azadirachta indica* (leaves) and *Abroma augusta* (root) orally administered to alloxan-induced diabetic rats once a day for 8 weeks significantly decrease blood sugar, serum lipids, formation of lipid peroxides and LPO with increased antioxidants (SOD, CAT, glutathione transferase and glutathione peroxidase). Decrease in body weight was also prevented by the extract [55]. Also, chloroform leaf extract of *Azadirachta indica* increased GSH, SOD, CAT and oxidized glutathione (GSSG), hepatic glycogen content, insulin plasma and glucose-6-phosphatase in STZ-induced diabetic rats after chronic oral administration of the extract for 28 days. Meanwhile, IR, lipid peroxidation and glucokinase (GK) decreased. It was reported that *A. indica* can be considered to be a potential antidiabetic-safe agent [56]. Absence of marked hyperglycemia, absence of diabetic nephropathy, absence of nodular glomerulosclerosis and absence of vacuolation of proximal tubule cells was observed in an experiment carried out to determine the ameliorative effects of ethanolic leaf extract of *Azadirachta indica* (500 mg/kg b.w) for 50 days on renal histological alterations in STZ-induced diabetic rats. It was stated that leaf extract of

Azadirachta indica ameliorates hyperglycemia and diabetic nephropathy in rats [57].

Balanites aegyptiaca

Balanites aegyptiaca commonly known as desert date tree belongs to the family Balanitiaceae. The kernel fruit was reported to contain polyphenols [58] and saponins [59]. Other bioactive compounds like flavonoids, alkaloids, tannins and vitamins have been reported in the fruit as well as the branches, leaves and roots of *Balanites aegyptiaca* [60, 61, 62]. In a study, 50 mg/kg b.w of crude extract, butanol or dichloromethane fraction of *Balanites aegyptiaca* administered to diabetic rats produced a decrease in plasma glucose, lactic acid, HbA1c, lipid profile, MDA, GSH levels, CAT and SOD activities with an increase in insulin and insulin receptor substrate 1 in rat pancreas. In essence, it was suggested by the authors that the hypoglycemic effect of *Balanites aegyptiaca* is due to the inhibition of the SAPK-JNK pathway [63]. In another study, *B. aegyptia* significantly decreased mean plasma glucose and MDA levels and significantly increased mean plasma insulin, total antioxidant capacity (TAC) levels, and liver-pyruvate kinase (L-PK) in STZ-induced diabetic rats after oral administration of *Balanites aegyptiaca* fruits aqueous extract (1.5 g/kg b.w) daily for 45 days. Size of the islets of Langerhans and weight of the pancreas increased and histoarchitecture also improved [64]. In a randomized double-blinded pilot clinical study to determine the antidiabetic efficacy of 70% ethanol extract of the pericarps of *B. aegyptiaca* on type 2 diabetic patients, *B. aegyptiaca* incorporation in hard gelatine capsules and administration at 400 mg/day for 8 weeks decreased postprandial plasma glucose, FBG, TG, LDL, TC, AST, ALT significantly. In the experiment, HDL increased. Administration of *B. aegyptiaca* capsules to type 2 diabetic patients caused significant improvements in glycaemic markers and lipid profile, without adverse effects or hypoglycemia [65]. Ethyl acetate extract from *Balanites aegyptiaca* administered at 10, 20 or 50 mg/kg b.w to experimental diabetic rats for 8 weeks lowered blood glucose level, HbA1c, MDA and vascular endothelial growth factor (VEGF) in diabetic retina. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin (IL-1 β) significantly decreased in diabetic rats treated with the extract and β -sistosterol was present in the extract [66].

Brassica oleracea

Brassica oleracea (broccoli) belongs to the family Brassicaceae. It is said to contain

components like minerals, vitamins, dietary fiber, hydroxycinnamic acids, flavonol glycosides and glucosinolates [67]. In an experimental study, when STZ-induced diabetic rats were administered polyphenols (5 mL/week) gotten from aqueous broccoli extract for 8 weeks, DNA damage reduced significantly, GSH and TAC values were significantly conserved, and pancreatic histopathological changes were attenuated. The author concluded that *B. oleracea* reduced the STZ mediated hyperglycemia and the STZ-induced oxidative injury to pancreas tissue [67]. In a recent study, a single oral administration of aqueous extract of *B. oleracea* at a dose of 60 mg/kg significantly decreased blood glucose at the 6th hour in STZ-induced diabetic rats. In the study, repeated administration of the same dose for 7 days significantly decreased the blood glucose to the normal level. The author revealed that *B. oleracea* aqueous extract is rich in numerous phytochemical compounds and can exert antioxidant activity [68].

In another study, 500 mg/kg b.w of *B. oleracea* methanol extract administered to alloxan-induced diabetic rats significantly lowered FBG, TC, and LDL, whereas the HDL increased in comparison to the diabetic control group. The changes were said to be similar in comparison to glibenclamide (a reference drug) [69]. However, the antioxidant activity *B. oleracea* edible sprouts [70], its phytochemical components [71], and amino acid compositions [72] have been reported. Furthermore, 800 mg/kg b.w of *B. oleracea* aqueous extract administered to STZ-induced diabetic rats for 28 days significantly decreased FBG by about 64% within 7 days of treatment. Additionally, HbA1c and lipid profile normalized. The authors also declared that BUN, Serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) and Serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) significantly decreased, meanwhile, activities of CAT and SOD significantly increased. However, chlorogenic acid, sinapic acid and rutin were present in the extract [73].

Table 1 – Other medicinal plants with investigated antidiabetic effects

No.	Botanical name	Family	Common name	Part(s) used	Significant antidiabetic activities
1	<i>Carica papaya</i>	Caricaceae	Pawpaw	Leaves, fruits	Preserved integrity of pancreatic islets, improved basal insulin secretion and protected cultured cell from adverse effects of STZ [74]. Exhibited hypoglycemic and antioxidant effects and improved lipid profile [75]. Improved platelet function and increased total antioxidant capacity (TAC) and SOD in type 2 diabetic patients [76]. Decreased blood glucose and serum lipid levels [77, 78, 79, 38].
2	<i>Eugenia caryophyllus</i>	Myrtaceae	Clove	Bud	Inhibited α -amylase and α -glucosidase activities and exhibited antioxidants activities [80].
3	<i>Ficus carica</i>	Moraceae	Fig	Fruit	Improved cholesterolaemic status [81]. Regulated blood glucose and lipids parameters [82]. Lowered blood glucose, TC, and TG to normal [83].
4	<i>Ficus deltoidea</i>	Moraceae	Fig	Leaf	Stimulated insulin secretion and blocked the production of hepatic glucose [84]. Suppressed hepatic glucose output, improved insulin sensitivity and enhanced glucose uptake in type 2 diabetes mellitus [85]. Decreased total and LDL-c concentration [86]. Decreased blood glucose to near normal [100, 101]. Promoted regeneration of islet, increased antioxidant enzymes of pancreas and increased insulin secretion [101].
5	<i>Ficus racemosa</i>	Moraceae	Cluster fig, redwood fig	Bark, stem, leaves, root	Decreased blood glucose [87, 88, 92, 93, 94 95], serum lipid, and lipoprotein [89], serum cholesterol, serum triglycerides and serum urea [90]. Exhibited increased in plasma insulin level [91] and inhibited the activity of hexokinase and glucose 6-phosphatase [89].

No.	Botanical name	Family	Common name	Part(s) used	Significant antidiabetic activities
6	<i>Ficus thonningii</i>	Moraceae	Wild fig	Stem bark	Exhibited hypoglycemic effects [96, 97, 98], and hypolipidaemic effects [99]. Increased glucose uptake in primary hepatocytes [99].
7	<i>Gossypium herbaceum</i>	Malvaceae	Cotton	Seed	Reduced serum level of glucose, TG, cholesterol, urea and creatinine [102].
8	<i>Guiera senegalensis</i>	Combretaceae	Sabara	Leaves and root	Increased body weight and HDL-c, and decreased glycaemia, insulin, LDL-c, TG, TC creatinine and urea [103].
9	<i>Khaya senegalensis</i>	Meliaceae	Mahogany	Root, stem, bark	Reduced the level of blood glucose, stimulated synthesis of hepatic glycogen, improved tolerance of oral glucose and function of β -cell, decreased insulin resistance, ameliorated alterations of serum lipids and prevented renal and hepatic damages [104]. Inhibited α -glucosidase and α -amylase activities [105, 106].
10	<i>Lawsonia inermis</i>	Lythraceae	Egyptian priest, henna	Leaves	Decreased glucose, cholesterol, and TG concentration to normal [107]. Improved plasma albumin, lipid profile, serum creatinine and total plasma protein [108].
11	<i>Mangifera indica</i>	Anacardiaceae	Mango	Leaves, kernel flour.	Exhibited dose-dependent inhibition against α -glucosidase activities [109, 110] and α -amylase [110]. Decreased blood glucose level beyond glibenclamide effects with increase in the sensitivity of insulin and plasma insulin levels [111]. Prevented the decline in body weight and decrease in β -cell mass [112]. Improved FBG, HbA1c, hepatic glycogen, plasma electrolytes, lipid profile, pancreatic and hepatic MDA, and the markers of liver function [113].
12	<i>Moringa oleifera</i>	Moringaceae	Drumstick	Leaf, seed, fruit	Significantly decreased blood glucose in diabetic rats and mice [114-130]. Reduced triglycerides levels [115]. Increased CAT [116, 119, 130], increased SOD [118, 119, 130] and decreased MDA [116, 118, 119]. Increased HDL [120, 121, 122], decreased cholesterol, LDL, VLDL and triglycerides [120, 121, 122, 125]. Decreased HbA1c level [126, 129].
13	<i>Parkia biglobosa</i>	Fabaceae	Locust bean	Seed	Decreased FBG [132, 133] cholesterol, serum triglyceride, LDL-c, VLDL cholesterol and LPO with increase in HDL-c and restoration of biomarkers of OS [131]. Improvement of glucose tolerance and pancreatic β -cell function with stimulation of insulin secretion, decrease in insulin resistance, restoration of liver glycogen amelioration of serum dyslipidaemia and prevention of renal and hepatic damages in comparison to the untreated diabetic rats [132].
14	<i>Psidium guajava</i>	Myrtaceae	Guava	Leaves	Decreased TC [134, 135, 137, 140], LDL [134, 135, 137, 140], glucose level [134, 136-141], and TG [135, 137, 140]. Increased plasma insulin level [138], HDL [135, 137, 140], SOD and CAT activity [141].
15	<i>Solanum incanum</i>	Solanaceae	Bitter apple	Fruit	Reduced blood glucose concentration [142].

No.	Botanical name	Family	Common name	Part(s) used	Significant antidiabetic activities
16	<i>Vernonia amygdalina</i>	Asteraceae	Bitter leaf	Leaves	Exhibited antihyperglycemic effects, decreased LDL-c, VLDL cholesterol and increased HDL-c in diabetic rats [143]. Improved glucose tolerance, decreased FBG, TG and TC, protected β -cells and increased insulin in diabetic rats [144]. Decreased TG and MDA levels and normalized cholesterol concentration [145].
17	<i>Ziziphus mucronata</i>	Rhamnaceae	Buffalo thorn	Root,	Lowered blood glucose, improved glucose tolerance, and increased serum insulin and liver glycogen [146].

Abbreviations: streptozotocin (STZ); total cholesterol (TC); triglycerides (TG); low density lipoprotein cholesterol (LDL-c); high density lipoprotein (HDL); low density lipoprotein (LDL), very low density lipoprotein (VLDL); superoxide dismutase (SOD); catalase (CAT); malondialdehyde (MDA); glycosylated hemoglobin (HbA1c); high density lipoprotein cholesterol (HDL-c); oxidative stress (OS); lipid peroxidation (LPO); fasting blood glucose (FBG)

Conclusions

In summary, this present study has listed some medicinal plants with reported and potential antidiabetic effects. Although, most of the research used animal models, there is a clear indication that medicinal plants with anti-diabetic potentials are being investigated by several researchers. Unfortunately, most of the investigations are preliminary in nature. However, there is a need for further research to be conducted with isolated

bioactive ingredients present in these plants in order to have potential compounds that could be used as a pharmacological agent in the treatment of diabetes mellitus. Again, the mechanisms of action of these medicinal plants in ameliorating diabetes need to be investigated. Moreover, pharmaceutical industries need to support more research activities in this area in order to produce and commercially utilize antidiabetic product from medicinal plants with less disadvantages/adverse effects.

References (список літератури)

- Modak M, Dixit P, Londhe J, Ghaskadbi S, Devasagayam TP. Indian herbs and herbal drugs used for the treatment of diabetes. *J Clin Biochem Nutr.* 2007;40(3):163-173. doi:10.3164/jcbn.40.163.
- Osadebe PO, Odoh EU, Uzor PF. The search for new hypoglycemic agents from plant. *Afr J Pharm Pharmacol.* 2014;8(11):292-303. doi: 10.5897/AJPP2014.3933.
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2019.* *Diabetes Care.* 2019;42(1):13-28. doi:10.2337/dc19-S002.
- Velho G, Froguel P. Maturity-onset diabetes of the young (MODY), MODY genes and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 1997;23 Suppl 2:34-37.
- Wais M, Nazish I, Samad A, Beg S, Abusufyan S, Ajaj SA, et al. Herbal drugs for diabetic treatment: an updated review of patents. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2012;7(1):53-59. doi:10.2174/157489112799829701.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1047-1053. doi:10.2337/diacare.27.5.1047.
- Kazi S. Use of traditional plants in diabetes mellitus. *Int J Pharm.* 2014;4(4):283-289.
- Asad M, Munir TA, Farid S, Aslam M, Shah SS. Duration effect of Acacia nilotica leaves extract and glibenclamide as hypolipidaemic and hypoglycaemic activity in alloxan induced diabetic rats. *J Pak Med Assoc.* 2015;65(12):1266-1270.
- Kooti W, Farokhipour M, Asadzadeh Z, Ashtary-Larky D, Asadi-Samani M. The role of medicinal plants in the treatment of diabetes: a systematic review. *Electron Physician.* 2016;8(1):1832-1842. doi:10.19082/1832.

10. Dey L, Attele AS, Yuan CS. Alternative therapies for type 2 diabetes. *Altern Med Rev.* 2002;7(1):45-58. PMID: 11896745.
11. Kooti W, Moradi M, Akbari SA, Sharafi-Ahvazi N, AsadiSamani M, Ashtary-Larky D. Therapeutic and pharmacological potential of *Foeniculum vulgare* Mill: A review. *J Herb Med Pharmacol.* 2015;4:1-9.
12. Okwu DE. Evaluation of the chemical composition of indigenous spices and flavouring agents. *Global J Pure Appl Sci.* 2001;7(3):455-459. doi:10.4314/gjpas.v7i3.16293.
13. Newman DJ. Natural products as leads to potential drugs: an old process or the new hope for drug discovery? *J Med Chem.* 2008;51(9):2589-2599. doi:10.1021/jm0704090.
14. Afrisham R, Aberomand M, Ghaffari MA, Siahpoosh A, Jamalan M. Inhibitory effect of *Heracleum persicum* and *Ziziphus jujuba* on activity of Alpha-Amylase. *Journal of Botany.* 2015;2015:1-8. doi:10.1155/2015/824683.
15. Kuhn M, Winston D. Herbal therapy and supplements: a scientific and traditional approach. New York: Lippincott and Wilkins, 2000;347-350.
16. Saha MR, Dey P, Sarkar I, Sarker DD, Haldar B, Chaudhuri TK, et al. *Acacia nilotica* leaf improves insulin resistance and hyperglycemia associated acute hepatic injury and nephrotoxicity by improving systemic antioxidant status in diabetic mice. *J Ethnopharmacol.* 2018;210:275-286. doi:10.1016/j.jep.2017.08.036.
17. Abuelgassim AO. Effect of *Acacia nilotica* fruit extract on serum glucose and lipid concentrations in alloxan-induced diabetic rats. *Pak J Biol Sci.* 2013;16(21):1398-1402. doi:10.3923/pjbs.2013.1398.1402.
18. Omara EA, Nada SA, Farrag AR, Sharaf WM, El-Toumy SA. Therapeutic effect of *Acacia nilotica* pods extract on streptozotocin induced diabetic nephropathy in rat. *Phytomedicine.* 2012;19(12):1059-1067. doi:10.1016/j.phymed.2012.07.006.
19. Asad M, Munir TA, Afzal N. *Acacia nilotica* leave extract and glyburide: comparison of fasting blood glucose, serum insulin, beta-thromboglobulin levels and platelet aggregation in streptozotocin induced diabetic rats. *J Pak Med Assoc.* 2011;61(3):247-251.
20. Asad M, Munir TA, Afzal N. *Acacia nilotica* leave extract and glyburide: comparison of fasting blood glucose, serum insulin, beta-thromboglobulin levels and platelet aggregation in streptozotocin induced diabetic rats. *J Pak Med Assoc.* 2011;61(3):247-251.
21. Abubakar US, Abdullahi S, Ayuba V, Kaigama S, Halidu US, Ayuba MK. Medicinal plants used for the management of diabetes mellitus in Zaria, Kaduna state, Nigeria. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research.* 2017;5(3):156-164.
22. Ebaid H, Bashandy SAE, Alhazza IM, Hassan I, Al-Tamimi J. Efficacy of a methanolic extract of *Adansonia digitata* leaf in alleviating hyperglycemia, hyperlipidemia, and oxidative stress of diabetic rats. *Biomed Res Int.* 2019;2019:2835152. doi:10.1155/2019/2835152.
23. Ülger TG, Çakiroglu FP. The effects of onion (*Allium cepa* L.) dried by different heat treatments on plasma lipid profile and fasting blood glucose level in diabetic rats. *Avicenna J Phytomed.* 2020;10(4):325-333.
24. Campos KE, Diniz YS, Cataneo AC, Faine LA, Alves MJ, Novelli EL. Hypoglycaemic and antioxidant effects of onion, *Allium cepa*: dietary onion addition, antioxidant activity and hypoglycaemic effects on diabetic rats. *Int J Food Sci Nutr.* 2003;54(3):241-246. doi:10.1080/09637480120092062.
25. Taj Eldin IM, Ahmed EM, Elwahab H M A. Preliminary Study of the clinical hypoglycemic effects of *Allium cepa* (Red Onion) in Type 1 and Type 2 diabetic patients. *Environ Health Insights.* 2010;4:71-77. doi:10.4137/EHI.S5540.
26. Dorant E, van den Brandt PA, Goldbohm RA. *Allium* vegetable consumption, garlic supplement intake, and female breast carcinoma incidence. *Breast Cancer Res Treat.* 1995;33(2):163-170. doi: 10.1007/BF00682723.

27. Banerjee SK, Maulik SK. Effects of garlic on cardiovascular disorders: a review. *Nutritional Journal*. 2002;1(4):1–14.
28. Carson JF. Chemistry and biological properties of onion and garlic. *Food Reviews International*. 1987;3:71-103.
29. Reddy BS, Rao CV, Rivenson A, Kelloff G. Chemoprevention of colon carcinogenesis by organosulfur compounds. *Cancer Res*. 1993;53(15):3493-3498.
30. Ikechukwu OJ, Ifeanyi OS. The antidiabetic effects of the bioactive flavonoid (Kaempferol-3-O- β -D-6{P-Coumaroyl} Glucopyranoside) isolated from *Allium cepa*. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2016;11(1):44-52. doi:10.2174/1574891x11666151105130233.
31. Bang MA, Kim HA, Cho YJ. Alterations in the blood glucose, serum lipids and renal oxidative stress in diabetic rats by supplementation of onion (*Allium cepa* Linn). *Nutr Res Pract*. 2009;3(3):242-246. doi:10.4162/nrp.2009.3.3.242.
32. Jung YS, Kim MH, Lee SH, Baik EJ, Park SW, Moon CH. Antithrombotic effect of onion in streptozotocin-induced diabetic rat. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002;66(4):453-458. doi:10.1054/plef.2002.0373.
33. Sundaram R, Mitra SK. Antioxidant activity of ethyle acetate soluble fraction of *Acacia Arabica* barks in rats. *Indian J Pharmacol*. 2007;39:33-38.
34. Torres-Urrutia C, Guzmán L, Schmeda-Hirschmann G, et al. Antiplatelet, anticoagulant, and fibrinolytic activity in vitro of extracts from selected fruits and vegetables. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(3):197-205. doi:10.1097/MBC.0b013e328343f7da.
35. Yamada K, Naemura A, Sawashita N, Noguchi Y, Yamamoto J. An onion variety has natural antithrombotic effect as assessed by thrombosis/thrombolysis models in rodents. *Thromb Res*. 2004;114(3):213-220. doi:10.1016/j.thromres.2004.06.007.
36. Yamamoto Y, Aoyama S, Hamaguchi N, Rhi GS. Antioxidative and antihypertensive effects of Welsh onion on rats fed with a high-fat high-sucrose diet. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2005;69(7):1311-1317. doi:10.1271/bbb.69.1311.
37. Kabrah MA, Faidah HS, Ashshi AM, Turkistani MSA. Antibacterial Effect of Onion. *Sch J App Med Sci*. 2016;4:4128-4133.
38. Egwim E. Hypoglycemic potencies of crude ethanolic extracts of cashew roots and unripe pawpaw fruits in guinea pigs and rats. *J Herb Pharmacother*. 2005;5(1):27-34.
39. Alexander-Lindo RL, Morrison EY, Nair MG. Hypoglycaemic effect of stigmast-4-en-3-one and its corresponding alcohol from the bark of *Anacardium occidentale* (cashew). *Phytother Res*. 2004;18(5):403-407. doi:10.1002/ptr.1459.
40. Okpashi VE, Bayim BP, Obi-Abang M. Comparative effects of some medicinal plants: *Anacardium occidentale*, *Eucalyptus globulus*, *Psidium guajava*, and *Xylopia aethiopica* extracts in alloxan-induced diabetic male wistar albino rats. *Biochem Res Int*. 2014;2014:203051. doi:10.1155/2014/203051.
41. Ojewole JA. Laboratory evaluation of the hypoglycemic effect of *Anacardium occidentale* Linn (*Anacardiaceae*) stem-bark extracts in rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2003;25(3):199-204. doi:10.1358/mf.2003.25.3.769640.
42. Fagbohun TR, Odufuwa KT. Hypoglycemic effect of methanolic extract of *Anacardium occidentale* leaves in alloxan-induced diabetic rats. *Niger J Physiol Sci*. 2010;25(1):87-90.
43. Khosla P, Bhanwara S, Singh, J, Seth S, Srivastava RK. A study of hyperglycemia effects of *A. indica* (Neem) in normal and alloxan diabetic rabbits. *Indian Journal of Physiology & Pharmacology*. 2000;44:69–74.
44. Bopana KN, Kannan J, Gadgil S, Balaram R, Rathod SP. Antidiabetic and antihyperlipidaemic effects of neem seed kernel powder on alloxan diabetic rabbits. *Indian Journal of Pharmacology*. 1997;29(3):162–16.
45. Govindachari TR, Sandhya G, Ganeshraj SP. Simple method for the isolation of azadirachtin by preparative high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography*.

- 1990;513:389–391. doi:10.1016/S0021-9673(01)89462-0.
46. Ara I, Siddiqui BS, Faizi S Siddiqui S. Diterpenoids from the stem bark of *Azadirachta indica*. *Phytochemistry*. 1989;28(4):1177–1180. doi:10.1016/0031-9422(89)80204-3.
47. Basak SP, Chakroborty DP. Chemical investigation of *Azadirachta indica* leaf (M. azadirachta). *Journal of the Indian Chemical Society*. 1969;45:466–467.
48. Atangwho IJ, Ebong PE, Eyong EU, Asmawi MZ, Ahmad M. Synergistic antidiabetic activity of *Vernonia amygdalina* and *Azadirachta indica*: biochemical effects and possible mechanism. *J Ethnopharmacol*. 2012;141(3):878–887. doi:10.1016/j.jep.2012.03.041.
49. Jaiswal YS, Tatke PA, Gabhe SY, Vaidya AB. Antidiabetic activity of extracts of *Anacardium occidentale* Linn. leaves on *n*-streptozotocin diabetic rats. *J Tradit Complement Med*. 2016;7(4):421–427. doi:10.1016/j.jtcme.2016.11.007.
50. Bhat M, Kothiwale SK, Tirmale AR, Bhargava SY, Joshi BN. Antidiabetic properties of *Azadirachta indica* and *Bougainvillea spectabilis*: In vivo Studies in murine diabetes model. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:561625. doi:10.1093/ecam/nep033.
51. Sunarwidhi AL, Sudarsono S, Nugroho AE. Hypoglycemic effect of combination of *Azadirachta indica* A. Juss. and *Gynura procumbens* (Lour.) Merr. Ethanolic Extracts Standardized by Rutin and Quercetin in Alloxan-induced Hyperglycemic Rats. *Adv Pharm Bull*. 2014 Dec;4(2):613–618. doi: 10.5681/apb.2014.090.
52. Pingali U, Ali MA, Gundagani S, Notalapati C. Evaluation of the effect of an aqueous extract of *Azadirachta indica* (Neem) leaves and twigs on glycemic control, endothelial dysfunction and systemic inflammation in subjects with Type 2 diabetes mellitus - A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:4401–4412. doi:10.2147/DMSO.S274378.
53. Sanni O, Erukainure OL, Chukwuma CI, Koorbanally NA, Ibeji CU, Islam MS. *Azadirachta indica* inhibits key enzyme linked to type 2 diabetes in vitro, abates oxidative hepatic injury and enhances muscle glucose uptake ex vivo. *Biomed Pharmacother*. 2019;109:734–743. doi:10.1016/j.biopha.2018.10.171.
54. Sriraksa N, Kongsui R, Thongrong S, Duangjai A, Hawiset T. Effect of *Azadirachta indica* flower extract on functional recovery of sciatic nerve crush injury in rat models of DM. *Exp Ther Med*. 2019;17(1):541–550. doi: 10.3892/etm.2018.6931.
55. Halim EM. Lowering of blood sugar by water extract of *Azadirachta indica* and *Abroma augusta* in diabetes rats. *Indian J Exp Biol*. 2003;41(6):636–640.
56. Gutierrez RM, Gómez YG, Guzman MD. Attenuation of nonenzymatic glycation, hyperglycemia, and hyperlipidemia in streptozotocin-induced diabetic rats by chloroform leaf extract of *Azadirachta indica*. *Pharmacogn Mag*. 2011;7(27):254–259. doi:10.4103/0973-1296.84243.
57. Oluwole BA, Laura Z, Olufunke OD, Oluwafunmike SA, Luciana D, Ezekiel CM. Ameliorative effects of ethanolic leaf extract of *Azadirachta indica* on renal histologic alterations in streptozotocin-induced diabetic rats. *Am J Chin Med*. 2011;39(5):903–916. doi:10.1142/S0192415X11009299.
58. Ahmed AA, Kita A, Nem's A, Miedzianka J, Foligni R, Abdalla AM, et al. Tree-to-tree variability in fruits and kernels of a *Balanites aegyptiaca* (L.) Del. population grown in Sudan. *Trees*. 2019;34(1) doi:10.1007/s00468-019-01901-x.
59. Yadav JP, Panghal M. *Balanites aegyptiaca* (L.) Del. (Hingot): A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacological properties. *Int. J. Green Pharm*. 2010;4(3):140–146. doi: http://dx.doi.org/10.22377/ijgp.v4.
60. Maksoud SA, El Hadidi M.N. The flavonoids of *Balanites aegyptiaca* (Balanitaceae) from Egypt. *Plant Syst. Evol*. 1988;160:153–158. doi: https://doi.org/10.1007/BF00936042.
61. Sagna MB, Diallo A, Sarr PS, Ndiaye O, Goner D, Guisse A. Biochemical

- composition and nutritional value of *Balanites aegyptiaca* (L.) Del fruit pulps from Northern Ferlo in Senegal. *Afr. J. Biotechnol.* 2014;13(2):336–342.
62. Farid H, Haslinger E, Kunert O. New steroidal glycosides from *Balanites aegyptiaca*. *Helv. Chim. Acta.* 2002;85(4):1019–1026. doi:10.1002/1522-2675(200204)85:4%3C1019::AID-HLCA1019%3E3.0.CO;2-S.
 63. Hassanin KMA, Mahmoud MO, Hassan HM, Abdel-Razik AH, Aziz LN, Rateb ME. *Balanites aegyptiaca* ameliorates insulin secretion and decreases pancreatic apoptosis in diabetic rats: Role of SAPK/JNK pathway. *Biomed Pharmacother.* 2018;102:1084-1091. doi:10.1016/j.biopha.2018.03.167.
 64. Abou Khalil NS, Abou-Elhamd AS, Wasfy SI, El Mileegy IM, Hamed MY, Ageely HM. Antidiabetic and antioxidant impacts of desert date (*Balanites aegyptiaca*) and parsley (*Petroselinum sativum*) aqueous extracts: Lessons from experimental rats. *J Diabetes Res.* 2016;2016:8408326. doi:10.1155/2016/8408326.
 65. Rashad H, Metwally FM, Ezzat SM, Salama MM, Hasheesh A, Abdel Motaal A. Randomized double-blinded pilot clinical study of the antidiabetic activity of *Balanites aegyptiaca* and UPLC-ESI-MS/MS identification of its metabolites. *Pharm Biol.* 2017;55(1):1954-1961. doi:10.1080/13880209.2017.1354388.
 66. Al-Malki AL, Barbour EK, Abulnaja KO, Moselhy SS. Management of hyperglycaemia by ethyl acetate extract of *Balanites aegyptiaca* (Desert Date). *Molecules.* 2015;20(8):14425-14434. doi:10.3390/molecules200814425.
 67. Suresh S, Waly MI, Rahman MS, et al. Broccoli (*Brassica oleracea*) reduces oxidative damage to pancreatic tissue and combats hyperglycaemia in diabetic rats. *Prev Nutr Food Sci.* 2017;22(4):277-284. doi:10.3746/pnf.2017.22.4.277.
 68. Amssayef A, Eddouks M. Antihyperglycemic effect of the moroccan collard green (*Brassica oleracea* var. *viridis*) in streptozotocin-induced diabetic rats published online ahead of print, 2020 Sep 29. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020;10.2174/1871530320666200929141140 .doi:10.2174/1871530320666200929141140.
 69. Assad T, Khan RA, Feroz Z. Evaluation of hypoglycemic and hypolipidemic activity of methanol extract of *Brassica oleracea*. *Chin J Nat Med.* 2014;12(9):648-653. doi:10.1016/S1875-5364(14)60099-6.
 70. Lim JH, Park KJ, Jeong JW, Park JJ, Kim BK, Kim JC, et al. Antioxidant activity and antioxidant compounds in edible sprouts. *FASEB J* 27: 1b260 2013
 71. Baenas N, Moreno DA, García-Viguera C. Selecting sprouts of brassicaceae for optimum phytochemical composition. *J Agric Food Chem.* 2012;60(45):11409-11420. doi:10.1021/jf302863c.
 72. Choi SH, Ryu DK, Park SY, Ann KG, Lim YP, An GH. Composition analysis between kohlrabi (*Brassica oleracea* var. *gongylodes*) and radish (*Raphanus sativus*). *Kor J Hort Sci Technol.* 2010;28:469-475.
 73. Sharma I, Aaradhya M, Kodikonda M, Naik PR. Antihyperglycemic, antihyperlipidemic and antioxidant activity of phenolic rich extract of *Brassica oleracea* var *gongylodes* on streptozotocin induced Wistar rats. *Springerplus.* 2015;4:212. doi:10.1186/s40064-015-0948-0.
 74. Miranda-Osorio PH, Castell-Rodríguez AE, Vargas-Mancilla J, et al. Protective Action of *Carica papaya* on β -Cells in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(5):446. doi:10.3390/ijerph13050446.
 75. Juárez-Rojop IE, Díaz-Zagoya JC, Ble-Castillo JL, et al. Hypoglycemic effect of *Carica papaya* leaves in streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC Complement Altern Med.* 2012;12:236. doi:10.1186/1472-6882-12-236
 76. Raffaelli F, Nanetti L, Montecchiani G, et al. In vitro effects of fermented papaya (*Carica papaya*, L.) on platelets obtained from patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(2):224-229. doi:10.1016/j.numecd.2014.10.013.
 77. Sasidharan S, Sumathi V, Jegathambigai NR, Latha LY. Antihyperglycaemic effects of ethanol extracts of *Carica papaya* and *Pandanus amaryfollius* leaf in

- streptozotocin-induced diabetic mice. *Nat Prod Res.* 2011;25(20):1982-1987. doi:10.1080/14786419.2010.523703.
78. Maniyar Y, Bhixavatimath P. Antihyperglycemic and hypolipidemic activities of aqueous extract of *Carica papaya* Linn. leaves in alloxan-induced diabetic rats. *J Ayurveda Integr Med.* 2012;3(2):70-74. doi:10.4103/0975-9476.96519.
 79. Danese C, Esposito D, D'Alfonso V, Cirene M, Ambrosino M, Colotto M. Plasma glucose level decreases as collateral effect of fermented papaya preparation use. *Clin Ter.* 2006;157(3):195-198. PMID: 16900843.
 80. Oboh G, Akinbola IA, Ademosun, AO, Sanni, DM, Odubango OV, Olasehinde TA, et al. Essential oil from clove bud (*Eugenia aromatic* Kuntze) inhibit key enzymes relevant to the management of Type-2 diabetes and some pro-oxidant induced lipid peroxidation in rats pancreas *in vitro*. *J. Oleo Sci.* 2015;64(7):775-782. doi: 10.5650/jos.ess14274.
 81. Canal JR, Torres, MD, Romero A, Pérez, C. A chloroform extract obtained from a decoction of *Ficus carica* leaves improves the cholesterolaemic status of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Acta Physiologica Hungarica.* 2000;87(1):71-76.
 82. Arafa EA, Hassan W, Murtaza G, Buabeid MA. *Ficus carica* and *Sisigium cumini* regulate glucose and lipid parameters in high-fat diet and streptozotocin-induced rats. *Journal of Diabetes Research Volume* 2020;6745873. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/6745873>.
 83. Irudayaraja SS, Christudasa S, Antonyb S, Duraipandiyanc V, Abdullahc AN, Ignacimuthua S. Protective effects of *Ficus carica* leaves on glucose and lipids levels, carbohydrate metabolism enzymes and b-cells in type 2 diabetic rats. *Pharmaceutical biology.* 2017;55(1):1074-1081. doi: 10.1080/13880209.2017.1279671.
 84. Farsi E, Ahmad M, Hor SY, et al. Standardized extract of *Ficus deltoidea* stimulates insulin secretion and blocks hepatic glucose production by regulating the expression of glucose-metabolic genes in streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14:220. doi:10.1186/1472-6882-14-220.
 85. Abdel-Rahman RF, Ezzat SM, Ogaly HA, et al. *Ficus deltoidea* extract down-regulates protein tyrosine phosphatase 1B expression in a rat model of type 2 diabetes mellitus: a new insight into its antidiabetic mechanism. *J Nutr Sci.* 2020;9:e2. doi:10.1017/jns.2019.40.
 86. Kalman DS, Schwartz HI, Feldman S, Krieger DR. Efficacy and safety of *Elaeis guineensis* and *Ficus deltoidea* leaf extracts in adults with pre-diabetes. *Nutr J.* 2013;12:36. doi:10.1186/1475-2891-12-36.
 87. Shrotri DS, Aiman R. The relationship of the post-absorptive state to the hypoglycemic action studies on *Ficus bengalensis* and *Ficus glomerata*. *Indian J Med Res.* 1960;48:162-168. PMID: 14446232.
 88. Vasudevan K, Sophia D, Balakrishanan S, Manoharan S. Antihyperglycemic and antilipidperoxidative effects of *Ficus racemosa* (Linn.) bark extracts in alloxan induced diabetic rats. *J Med Sci.* 2017;7(3):330-338. doi: 10.3923/jms.2007.330.338.
 89. Sophia D, Manoharan S. Hypolipidemic activities of *Ficus racemosa* Linn. bark in alloxan induced diabetic rats. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2007;4(3):279-288. doi:10.4314/ajtcam.v4i3.31220.
 90. Patil KS, Warke PD, Chaturvedi SC. Hypoglycemic properties of *Ficus glomerata* fruits in alloxan-induced diabetic rats. *J Nat Remedies.* 6(2):120-123.
 91. Wadood N, Nisar M, Rashid A, Wadood A, Gul-Nawab, Khan A. Effect of a compound recipe (medicinal plants) on serum insulin levels of alloxan induced diabetic rabbits. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2007;19(1):32-38. PMID: 17867477.
 92. Kar A, Choudhary BK, Bandyopadhyay NG. Comparative evaluation of hypoglycaemic activity of some Indian medicinal plants in alloxan diabetic rats. *J Ethnopharmacol.* 2003;84(1):105-108. doi:10.1016/s0378-8741(02)00144-7.

93. Mandal SC, Mukharjee PK, Saha K, Das J, Pal M, Saha BP. Hypoglycemic activity of *Ficus racemosa* L. (Moraceae) leaves in streptozotocin-induced diabetic rats. *Nat Prod Sci.* 1997;3(1):38–41.
94. Patil VV, Pimprikar RB, Sutar NG, Barhate AL, Patil LS, Patil AP, et al. Anti-hyperglycemic activity of *Ficus racemosa* Linn leaves. *J Pharm Res.* 2009;(2):54–57.
95. Rahman NN, Khan M, Hasan R. Bioactive components from *Ficus glomerata*. *Pure Appl Chem.* 1994;66(10/11):2287–2290. doi: <https://doi.org/10.1351/pac199466102287>.
96. Bwititi P, Musabayane CT. The effect of plant extracts on plasma glucose in rats. *Acta Med Biol.* 1997;45(4):167–169.
97. Musabayane CT, Gondwe M, Kamadyaapa DR, Chuturgoon AA, Ojewole JA. Effects of *Ficus thonningii* (Blume) Moraceae stem-bark ethanolic extract on blood glucose, cardiovascular and kidney functions of rats, and on kidney cell lines of the proximal (LLC-PK1) and distal tubules (MDCK). *Ren Fail.* 2007;29(4):389–397. doi:10.1080/08860220701260735.
98. Minakawa M, Kawano A, Miura Y, Yagasaki K. Hypoglycemic effect of resveratrol in type 2 diabetic model db/db mice and its actions in cultured L6 myotubes and RIN-5F pancreatic β -cells. *J Clin Biochem Nutr.* 2011;48(3):237–244. doi:10.3164/jcbrn.10-119.
99. Heim M, Johnson J, Boess F, et al. Phytanic acid, a natural peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonist, regulates glucose metabolism in rat primary hepatocytes. *FASEB J.* 2002;16(7):718–720. doi:10.1096/fj.01-0816fje.
100. Noor HS, Ismail NH, Kasim N, Mediani A, Zohdi RM, Ali AM et al. Urinary Metabolomics and Biochemical Analysis of Antihyperglycemic Effect of *Ficus deltoidea* Jack Varieties in Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Diabetic Rats. *Appl Biochem Biotechnol.* 2020;192(1):1–21. doi: 10.1007/s12010-020-03304-y.
101. Nurdiana S, Goh YM, Ahmad H, et al. Changes in pancreatic histology, insulin secretion and oxidative status in diabetic rats following treatment with *Ficus deltoidea* and vitexin. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):290. doi:10.1186/s12906-017-1762-8.
102. Uzzaman R, Ghaffar M. Anti-diabetic and hypolipidemic effects of extract from the seed of *Gossypium herbaceum* L. in Alloxan-induced diabetic rabbits. *Pak J Pharm Sci.* 2017;30(1):75–86. PMID: 28603116.
103. Miaffo D, Ntchapda F, Kamgue OG, Mahamad AT, Kamanyi A. Glucose-lowering potential of *Guiera senegalensis* roots in a diabetic rat model. *Avicenna J Phytomed.* 2020;10(6):653–663. PMID: 33299821.
104. Ibrahim MA, Islam MS. Butanol fraction of *Khaya senegalensis* root modulates β -cell function and ameliorates diabetes-related biochemical parameters in a type 2 diabetes rat model. *J Ethnopharmacol.* 2014;154(3):832–838. doi: 10.1016/j.jep.2014.05.011.
105. Ibrahim MA, Koorbanally NA, Islam MS. Antioxidative activity and inhibition of key enzymes linked to type-2 diabetes (α -glucosidase and α -amylase) by *Khaya senegalensis*. *Acta Pharm.* 2004;64(3):311–324. doi: 10.2478/acph-2014-0025.
106. Bothon FT, Debiton E, Avlessi F, Forestier C, Teulade JC, Sohounhloué DK. In vitro biological effects of two anti-diabetic medicinal plants used in Benin as folk medicine. *BMC Complement Altern Med.* 2013;13:51. doi:10.1186/1472-6882-13-51.
107. Arayne MS, Sultana N, Mirza AZ, Zuberi MH, Siddiqui FA. In vitro hypoglycemic activity of methanolic extract of some indigenous plants. *Pak J Pharm Sci.* 2007;20(4):268–273. PMID: 17604247.
108. Singh S, Verma N, Karwasra R, Kalra P, Kumar P, Gupta YK. Safety and efficacy of hydroalcoholic extract from *Lawsonia inermis* leaves on lipid profile in alloxan-induced diabetic rats. *Ayu.* 2015;36(1):107–112. doi: 10.4103/0974-8520.168999.
109. Ganogpichayagrai A, Palanuvej C, Ruangrunsi N. Antidiabetic and anticancer activities of *Mangifera indica* cv. Okrong leaves. *J Adv Pharm Technol Res.* 2017;8(1):19–24. doi: 10.4103/2231-4040.197371.

110. Ojo OA, Afon AA, Ojo AB, Ajiboye BO, Oyinloye BE, Kappo AB. Inhibitory effects of solvent-partitioned fractions of two Nigerian herbs (*Spondias mombin* Linn. and *Mangifera indica* L.) on α -Amylase and α -Glucosidase. *Antioxidants (Basel)*. 2018;7(6):73. doi: 10.3390/antiox7060073.
111. Villas Boas GR, Rodrigues Lemos JM, de Oliveira MW, et al. Aqueous extract from *Mangifera indica* Linn. (Anacardiaceae) leaves exerts long-term hypoglycemic effect, increases insulin sensitivity and plasma insulin levels on diabetic Wistar rats. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227105. doi:10.1371/journal.pone.0227105.
112. Saleem M, Tanvir M, Akhtar MF, Iqbal M, Saleem A. Antidiabetic Potential of *Mangifera indica* L. cv. Anwar Ratol Leaves: Medicinal Application of Food Wastes. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(7):353. doi:10.3390/medicina55070353.
113. Irondi EA, Oboh G, Akindahunsi AA. Antidiabetic effects of *Mangifera indica* Kernel Flour-supplemented diet in streptozotocin-induced type 2 diabetes in rats. *Food Sci Nutr*. 2016;4(6):828-839. doi: 10.1002/fsn3.348.
114. Villarruel-López A, López-de la Mora DA, Vázquez-Paulino OD, et al. Effect of *Moringa oleifera* consumption on diabetic rats. *BMC Complement Altern Med*. 2018;18(1):127. doi:10.1186/s12906-018-2180-2.
115. López M, Ríos-Silva M, Huerta M, et al. Effects of *Moringa oleifera* leaf powder on metabolic syndrome induced in male Wistar rats: a preliminary study. *J Int Med Res*. 2018;46(8):3327-3336. doi:10.1177/0300060518781726.
116. Paula PC, Sousa DO, Oliveira JT, et al. A Protein isolate from *Moringa oleifera* leaves has hypoglycemic and antioxidant effects in alloxan-induced diabetic mice. *Molecules*. 2017;22(2):271. doi:10.3390/molecules22020271.
117. Jaiswal D, Kumar Rai P, Kumar A, Mehta S, Watal G. Effect of *Moringa oleifera* Lam. leaves aqueous extract therapy on hyperglycemic rats. *J Ethnopharmacol*. 2009;123(3):392-396. doi:10.1016/j.jep.2009.03.036.
118. Yassa HD, Tohamy AF. Extract of *Moringa oleifera* leaves ameliorates streptozotocin-induced Diabetes mellitus in adult rats. *Acta Histochem*. 2014;116(5):844-854. doi:10.1016/j.acthis.2014.02.002.
119. Abd Eldaim MA, Shaban Abd Elrasoul A, Abd Elaziz SA. An aqueous extract from *Moringa oleifera* leaves ameliorates hepatotoxicity in alloxan-induced diabetic rats. *Biochem Cell Biol*. 2017;95(4):524-530. doi:10.1139/bcb-2016-0256.
120. Khan W, Parveen R, Chester K, Parveen S, Ahmad S. Hypoglycemic potential of aqueous extract of *Moringa oleifera* leaf and *In Vivo* GC-MS metabolomics. *Front Pharmacol*. 2017;8:577. doi:10.3389/fphar.2017.00577.
121. Olayaki LA, Irekpita JE, Yakubu MT, Ojo OO. Methanolic extract of *Moringa oleifera* leaves improves glucose tolerance, glycogen synthesis and lipid metabolism in alloxan-induced diabetic rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2015;26(6):585-593. doi:10.1515/jbcpp-2014-0129.
122. Omodanisi EI, Aboua YG, Chegou NN, Oguntibeju OO. Hepatoprotective, Antihyperlipidemic, and Anti-inflammatory Activity of *Moringa oleifera* in Diabetic-induced Damage in Male Wistar Rats. *Pharmacognosy Res*. 2017;9(2):182-187. doi:10.4103/0974-8490.204651.
123. Alejandra Sánchez-Muñoz M, Valdez-Solana MA, Campos-Almazán MI, et al. Streptozotocin-induced adaptive modification of mitochondrial supercomplexes in liver of wistar rats and the protective effect of *Moringa oleifera* lam. *Biochem Res Int*. 2018;2018:5681081. doi:10.1155/2018/5681081.
124. Olurishie C, Kwanashie H, Zezi A, Danjuma N, Mohammed B. Chronic administration of ethanol leaf extract of *Moringa oleifera* Lam. (Moringaceae) may compromise glycaemic efficacy of Sitagliptin with no significant effect in retinopathy in a diabetic rat model. *J Ethnopharmacol*. 2016;194:895-903. doi:10.1016/j.jep.2016.10.065.
125. Tang Y, Choi EJ, Han WC, et al. *Moringa oleifera* from cambodia ameliorates oxidative stress, hyperglycemia, and

- kidney dysfunction in Type 2 diabetic mice. *J Med Food*. 2017;20(5):502-510. doi:10.1089/jmf.2016.3792.
126. Al-Malki AL, El Rabey HA. The antidiabetic effect of low doses of *Moringa oleifera* Lam. seeds on streptozotocin induced diabetes and diabetic nephropathy in male rats. *Biomed Res Int*. 2015;2015:381040. doi:10.1155/2015/381040.
 127. Jaja-Chimedza A, Zhang L, Wolff K, et al. A dietary isothiocyanate-enriched moringa (*Moringa oleifera*) seed extract improves glucose tolerance in a high-fat-diet mouse model and modulates the gut microbiome. *J Funct Foods*. 2018;47:376-385. doi:10.1016/j.jff.2018.05.056.
 128. Wang F, Zhong HH, Chen WK, et al. Potential hypoglycaemic activity phenolic glycosides from *Moringa oleifera* seeds. *Nat Prod Res*. 2017;31(16):1869-1874. doi:10.1080/14786419.2016.1263846.
 129. Raafat K, Hdaib F. Neuroprotective effects of *Moringa oleifera*: Bio-guided GC-MS identification of active compounds in diabetic neuropathic pain model published online ahead of print, 2017 Dec 12.. *Chin J Integr Med*. 2017;10.1007/s11655-017-2758-4. doi:10.1007/s11655-017-2758-4.
 130. Gupta R, Mathur M, Bajaj VK, et al. Evaluation of antidiabetic and antioxidant activity of *Moringa oleifera* in experimental diabetes. *J Diabetes*. 2012;4(2):164-171. doi:10.1111/j.1753-0407.2011.00173.x.
 131. Ogunyinka BI, Oyinloye BE, Osunsanmi FO, Kolanisi U, Opoku AR, Kappo AP. Protein isolate from *Parkia biglobosa* seeds improves dyslipidaemia and cardiac oxidative stress in Streptozotocin-induced diabetic rats. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(10):481. doi:10.3390/antiox8100481.
 132. Ibrahim MA, Habila JD, Koobanally NA, Islam MS. Butanol fraction of *Parkia biglobosa* (Jacq.) G. Don leaves enhance pancreatic β -cell functions, stimulates insulin secretion and ameliorates other type 2 diabetes-associated complications in rats. *J Ethnopharmacol*. 2016;183:103-111. doi:10.1016/j.jep.2016.02.018.
 133. Sule O, Godwin J, Abdu AR. Preliminary study of hypoglycemic effect of locust bean (*Parkia biglobosa*) on wistar albino rat. *J. Sci. Res. Rep*. 2015;4:467-472. doi:10.9734/JSRR/2015/8044.
 134. Akinloye O, Akinmoladun AC, Farombi EO. Modulatory effect of *Psidium guajava* linn and *ocimum gratissimum* Linn on lipid profile and selected biochemical indices in rabbits fed high cholesterol diet. *J. Complement. Integr. Med*. 2010;7. doi:10.2202/1553-3840.1336.
 135. Freire JM, Abreu CM, Duarte SM, Borges AF, Ribeiro LA. Evaluation of the protective effect of guava fruits and leaves on oxidative stress. *Acta Sci. Biol. Sci*. 2014;36(1):35-40. doi: 10.4025/actascibiols.v36i1.19839.
 136. Oh WK, Lee CH, Lee MS, et al. Antidiabetic effects of extracts from *Psidium guajava*. *J Ethnopharmacol*. 2005;96(3):411-415. doi:10.1016/j.jep.2004.09.041.
 137. Bahrani AHM, Zaheri H, Soltani N, Kharazmi F. Effect of the administration of *Psidium guajava* leaves on blood glucose, lipid profiles and sensitivity of the vascular mesenteric bed to Phenylephrine in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Diabetes Mellit*. 2012;(2):138-145. doi: 10.4236/jdm.2012.21023.
 138. Shen SC, Cheng FC, Wu NJ. Effect of guava (*Psidium guajava* Linn.) leaf soluble solids on glucose metabolism in type 2 diabetic rats. *Phytother Res*. 2008;22(11):1458-1464. doi:10.1002/ptr.2476.
 139. Ogueri CC, Elekwa I, Ude VC, Ugbo AU. Effect of aqueous extract of guava (*Psidium guajava*) leaf on blood glucose and liver enzymes in alloxan induced diabetic rats. *Br. J. Pharm. Res*. 2014;(4)9:1079-1087. doi: 10.9734/BJPR/2014/7244.
 140. Shakeera BM, Sujatha K, Sridharan G, Manikandan R. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic potentials of *Psidium guajava* in alloxan-induced diabetic rats. *Asian J. Pharm. Clin. Res*. 2013;6:88-89.
 141. Soman S, Rauf AA, Indira M, Rajamanickam C. Antioxidant and antiglycative potential of ethyl acetate fraction of *Psidium guajava* leaf extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Plant*

- Foods Hum Nutr.* 2010;65(4):386-391. doi:10.1007/s11130-010-0198-9.
142. Musabayane CT, Bwititi PT, Ojewole JA. Effects of oral administration of some herbal extracts on food consumption and blood glucose levels in normal and streptozotocin-treated diabetic rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2006;28(4):223-228. doi:10.1358/mf.2006.28.4.990202.
143. Asante DB, Effah-Yeboah E, Barnes P, et al. Antidiabetic Effect of Young and Old Ethanolic Leaf Extracts of *Vernonia amygdalina*: A Comparative Study. *J Diabetes Res.* 2016;2016:8252741. doi:10.1155/2016/8252741.
144. Ong KW, Hsu A, Song L, Huang D, Tan BK. Polyphenols-rich *Vernonia amygdalina* shows anti-diabetic effects in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol.* 2011;133(2):598-607. doi:10.1016/j.jep.2010.10.046.
145. Nwanjo HU. Efficacy of aqueous leaf extract of *vernonia amygdalina* on plasma lipoprotein and oxidative status in diabetic rat models. *Niger J Physiol Sci.* 2005;20(1-2):39-42. PMID: 17220925.
146. Ibrahim MA, Islam MS. Effects of butanol fraction of *Ziziphus mucronata* root ethanol extract on glucose homeostasis, serum insulin and other diabetes-related parameters in a murine model for type 2 diabetes. *Pharm Biol.* 2017;55(1):416-422. doi:10.1080/13880209.2016.1242632.
- (received 24.03.2021, published online 29.03.2021)
(одержано 24.03.2021, опубліковано 29.03.2021)

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

Information about the authors

Ayodeji Oluwatobi Ojetunde

Academic degree: Bachelor of technology (B.Tech) in physiology.

Affiliations: Ladoke Akintola University of Technology, Ogbomoso, Nigeria.

Email: aoojetunde@gmail.com

Phone number: +2347039155456

Abstract

S. V. Popov,
O. I. Smilian,
A. O. Profatylo,
*Sumy State University, Sumy,
Ukraine*

THE PRESENT CONCEPTION OF NEONATAL MICROBIOME FORMATION

The neonatal period is critical in the development of the microbiome and the gastrointestinal tract. That is, the microbiome regulates not only the processes that are associated with the basic functions of the gastrointestinal tract, but is associated with the content of vitamins and micronutrients, affects the development of the nervous and endocrine systems of newborns.

Fortunately, microbiome and immunity of pregnant get ready the infant for his inevitable complications. Although preterm birth has been connected with bacterial colonization of the amniotic cavity for many years, the dogma of a sterile intrauterine environment during a normal pregnancy has appeared only recently. Numerous placental microbiome and the occurrence of microorganisms in the amniotic cavity in normal pregnancy was demonstrated by metagenomic sequencing. The occurrence of microorganisms in intestine got from the operating room during resection of intestinal abnormalities immediately after birth and before feeding was also found in neonates born by caesarean section.

In this literature review, we explore the update understanding of microbial colonization of the intestine and foundation of function of the gastrointestinal tract. We discuss how mother's genital and extragenital pathologies, her diet, lifestyle, taking drugs during pregnancy form the microbiome of the fetus and its further development in the neonatal period. Also, equally important for the establishment of the neonatal microbiome are gestational age, mode of delivery, type of feeding and medication, including antibiotics. Therefore, in our opinion, the comparison of microbiota of a full-term newborn in vaginal birth and an infant born prematurely or by cesarean section is clinically significant for physicians in various fields. The study of changes in the microbial composition of the intestine is an important step in the diagnosis of pathological conditions in this period.

Keywords: microbiome, microbiota, newborn, gastrointestinal tract, dysbiosis.

Corresponding author: nastyap514@gmail.com

Резюме

С. В. Попов,
О. І. Сміян,
А. О. Профатило,
Сумський державний університет, м. Суми, Україна

СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО СТАНОВЛЕННЯ МІКРОБІОМУ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Період новонародженості є критичним в процесі розвитку мікробіому та шлунково-кишкового тракту у немовлят загалом. Тобто, мікробіом регулює не тільки процеси, які пов'язані з основними функціями шлунково-кишкового тракту, а має зв'язок з вмістом вітамінів, деяких мікронутрієнтів, впливає на розвиток нервової та ендокринної системи новонароджених.

Постнатальна мікробна колонізація є важливою ранньою подією в мутуалізмі господар-мікроб. Дуже добре, що материнські мікробіом та імунітет готують новонародженого малюка до його майбутніх проблем. Хоча передчасні пологи вже багато років пов'язані з мікробною колонізацією амніотичної порожнини та плодових оболонок, догма про стерильне внутрішньоутробне середовище під час нормальної вагітності виникла досить нещодавно. За допомогою метагеномного секвенування було виявлено великий плацентарний мікробіом, наявність мікроорганізмів у амніотичній порожнині у жінок в нормальних термінах вагітності. Також було виявлено у малюків, що були народжені шляхом кесарського розтину, наявність мікроорганізмів у тканинах кишечника, що отримані з операційної під час резекції анормалій кишечника одразу після народження та до початку годування.

В цьому літературному огляді ми досліджуємо сучасне розуміння мікробної колонізації кишечника дітей та становлення функції шлунково-кишкового тракту. Обговорюємо, як генітальна та екстрагенітальна патології матері, її харчування, спосіб життя, прийом лікарських препаратів під час вагітності формують мікробіом плода і його подальший розвиток у періоді новонародженості. Також не менш важливими для формування мікробіому новонароджених є гестаційний вік, спосіб народження, прийом лікарських речовин включаючи антибіотики та спосіб вигодовування. Тому, на нашу думку, порівняння флори дитини, яка народилась доношеною, у вагінальних пологах та дитини, яка була недоношеною, народженою за допомогою кесарського розтину є клінічно значимим для лікарів різних галузей. Дослідження змін у мікробному складі кишечника є важливим кроком у діагностиці патологічних станів у даному періоді та в розвитку дитини протягом всього життя.

Ключові слова: мікробіом, мікробіота, новонародженість, шлунково-кишковий тракт, дисбіоз.

Автор, відповідальний за листування: nastyap514@gmail.com

Introduction

The microbiome at this stage of medical development is a relatively new organ. There are billions of microorganisms in the human body, the cooperated activities of which are very significant for normal functions of organism. Such microbial association is located in the intestinal tract, where they together form the intestinal microbiome. Is there a fundamental variation between the terms of "microbiota" and "microbiome"? A microbiota is a

cooperation of organisms present within a microbial association in human host. The human gastrointestinal microbiota composes of root and transitional microorganisms. A microbiome is a common microbial community and their genetic material, incorporating commensals and pathogenic microorganisms.

Decide the issue of how often gastrointestinal dysbiosis find in early life means an understanding of the "normal" neonatal microbiota which

disappointingly is need [59]. For a long time, it was reported that a neonate was born sterile, and the intestinal microbiota and other organs was full formed after birth, but many investigators now disclaim these theories about the "sterile womb" paradigm. A growing body of explorer fact has left data of finding germs in the amniotic fluid, placenta and umbilical cord in healthy full-term pregnancies [24]. Furthermore, the detection of differences in the intestinal microbiome of the newborns is a very important theme, because the microbial communities of the intestine changes in alter pathological conditions of infants. Analyses have linked certain qualities of the microbiome, such as decreased variations of numerous compositions, to intestinal disorders infants or disease states that are manifested at later stages of life like as asthma, inflammatory bowel disease, and metabolic disorders. Thus, a number of studies have reported how the early human gut microbial community can affect risk factors touch on adult health features [5].

The purpose of this literature review is to compare different opinions of scientists, selection of articles and analysis of opinions that refute the data on colonization by microorganisms after birth.

Materials and methods. 65 research articles were processed with the selection of the most relevant information about formation of the infant microbiome.

Literature review

Microorganisms and pregnancy

Many scientists believed that the development and growth of the fetus is possible only in sterile conditions. In contrast to the theory of "sterile uterus", there is information that intrauterine contact with microbes can occur [3]. Researchers by using molecular diagnostic methods have identified few non-pathogenic bacteria in the placenta and amniotic fluid of healthy children [34]. Comparing microbial associations in the placenta, amniotic fluid, meconium with meconium in infants born by caesarean section, the similarity of the microbial composition was determined by half [35].

Microbial variations have recently been found in intestinal specimens obtained directly from surgery for congenital bowel defects immediately after birth and before breastfeeding in neonates born by caesarean section [10]. This determines the possible colonization of the intestines of the child even before his birth.

There are studies that report that the upward movement of bacteria to the placenta through the vagina is not the only way to colonize the placenta,

scientists suggest hematogenous spread of bacteria from the oral cavity [2]. Some of the scientists' conclusions are that the microbiome of the placenta has a low mass and small number of bacteria, is also most similar to the microbiota of the oral cavity, and is more different from the microbiota of feces and vaginal associations [4]. It is worth noting that uterine cells and other reproductive tissues show similar taxa in their low biomass microbiota [13]. Placental cells that are implanted at the same locus have a similar microbial composition [3].

Nutrition for pregnant women and the microbiome

It has long been recognized that the maternal diet during pregnancy has an impact on the formation and development of the microbiome of newborns [37]. Pregnant women who eat foods with a high fat index have low bacteroid levels [12]. Bacteroids are essential for the normal development of immunity in the intestines [15]. Scientists report that a high fat diet during pregnancy in Japanese monkeys while breastfeeding caused dysbiosis in the microbiome of infants, and these microbial changes were later discovered in young macaques. In a future life, the previously occurring microbiome dysbiosis could not be cured with a low-fat diet. The microbiome of mothers who ate high-fiber foods correlated with higher levels of short-chain fatty acids in infant mice [12].

Long-term changes in the microbiome of newborns are associated with excessive fat intake by pregnant women [41]. Researchers believe that the detection of *Helicobacter pylori* in offspring is associated with increased dietary intake of animal fats, which may affect the composition of the gut microbiome [23]. There may be a link between the changing composition of the gut microbiota and the decline in *Bacteroides* in people who over-consume animal fats [41].

The formation of atopic and autoimmune diseases in children may be the result of variations in commensal associations [15]. Increased levels of staphylococci and lactobacilli and decreased levels of bifidobacteria in breast milk were found in obese women compared with women with normal BMI [1].

Variations in the placental microbiome are possibly associated with pathologies such as maternal stress and gestational diabetes, newborn weight, and preterm birth [36]. The placental microbiome of preterm infants' changes with weight gain during pregnancy [37]. It is possible that this bacterial community can mediate and alter

the development of the fetus under the influence of the state of health of the pregnant woman.

Mode of delivery

It is very interesting that there is a connection between the mode of delivery and the formation of the microbiome in later life. A naturally born infant is believed to have a relationship with the mother's natural fluids, such as vaginal mucus and feces, and is likely to have a microbiome community similar to these fluids after birth. A baby born by caesarean section is not associated with the vaginal microbiota, so microbial colonization is similar to the mother's skin and the environment.

Laboratory studies and culture and molecular methods including high-throughput sequencing and metagenomic studies have been performed that detailed changes in the composition of the gastrointestinal tract microbiota in these newborns [25, 26].

Scientists have determined that proteobacteria are the main fillers that appear within several days of life, and actinobacteria are found in the feces of newborns born by caesarean section, 1-2 weeks after birth [27]. Newborns born by caesarean section have more complications from the intestinal microbiota and are less colonized by microbes such as *Bifidobacterium* and *Bacteroides*, while *Clostridium sensu stricto* and *Clostridium difficile* are colonized more often [26, 27]. The variable composition of the microbiota of newborns during home and hospital births has been documented [60].

Caesarean section during labor involves the use of antibiotics, possibly altering the quality of microbial colonization in infants [17]. There is speculation that caesarean section surgery may also alter the maturation of the microbiota in newborns while taking antibiotics. Using the microbiota maturation model described above, the researchers found that newborns born after cesarean section and vaginal delivery showed the same level of microbiota maturation during the first half of life. Subsequently, microbiota maturation declined in neonates born after caesarean section, with relative maturity declining compared to naturally born neonates for the remainder of the study period [25].

Gestational age

It is a well-known fact that premature birth affects the functional state and development of babies. The link between microbiome development and the gestational age of an infant does exist.

Several researchers have reported changes in the composition of the gut microbiota of preterm and full-term infants. For example, traditional culture of

portions of meconium from 21 healthy full-term newborns, obtained within 2 hours after birth and before feeding, revealed different groups of microorganisms [18]. The most frequently found genus was *Enterococcus*, followed by *Staphylococcus*. It is quite interesting to compare the microbiome between meconium samples and sequential fecal samples from newborns. When meconium excreted from 14 preterm infants was evaluated and prospectively compared with postpartum feces, the meconium microbiota was significantly different from the fecal microbiota obtained during the first week of life [19]. Bacilli and other Firmicutes were the main groups of microorganisms found in meconium, while Proteobacteria predominated in feces. Cultural studies have shown that staphylococci were abundant in meconium, while enterococci, along with *Escherichia*, *Klebsiella* and *Serratia*, were more in feces. A more severe form of prematurity is detected with a high content of microbiota in meconium and a microbial association found in amniotic fluid, and with a high ratio of pro-inflammatory cytokines [20].

Very premature newborns are a new generation because they are in the hospital for a long time, often receive antibiotics and have an immature innate and adaptive immune system [59]. In very preterm infants, changes in major components of the gut microbiota are postmenstrual age and age in weeks [64, 65].

Feeding

The human gut microbiome controls many interactions that affect the health of the host later in life. Microbes colonize the intestines of babies immediately after birth. The creation and development of this early gut microbiome is thought to be related to components present in human milk.

Feeding type is another major factor, possibly determining early microbial colonization and controlling the infant's gut microbiota and gastrointestinal function. Differences in the microbial associations of the intestines in breastfed and bottle-fed newborns have long been known [29], while infants receiving breast milk have a higher level of bifidobacteria. Breastfeeding promotes the formation of a set of nutrients, microbial and antimicrobial substances, which creates the phenomenon of "milk-oriented microbiota". Breast milk is also composed of breast milk oligosaccharides, which can regulate the

growth and function of congenital intestinal microorganisms.

Transcriptome analysis of intestinal epithelial cells showed that the type of feeding of the newborn also affects the expression of the host genes, while breastfeeding enhances the transcription of genes that correlate with the immune and metabolic systems [30].

Bottle-fed newborns are exposed to carbohydrates, bacteria and micronutrients that cause other types of microbial colonization of the intestine. In this sense, several studies have shown that feces from breastfed newborns contain higher levels of bifidobacteria and lactobacilli and lower levels of potential pathogens than formula-fed infants, the latter being associated with a more diverse gut microbiota that is common: Staphylococci, Bacteroides, Clostridia, Enterococci, Enterobacteria and Atopobium sp. [31]. In addition, formula-fed infants appear to have a more similar composition to the microbiota of an adult [30].

Milk also consists of urea and oxalate, the two final ingredients of human metabolic activity. Why would nature add such indigestible molecules to babies' diets? There are innate microorganisms that can use these molecules, such as carbon, nitrogen, or other energy resources [16]. Variations in glycans found in breast milk can alter the gut microbiota of the newborn and the microbial community of breast milk, in particular strains of Bifidobacterium [39]. The level of development of sensory and motor states of the brain in newborns with strict lactation is indescribable. Ultimately, understanding this period, the activity of milk glycans and other substances, and their chosen microorganisms, will be critical to understanding human development [16]. The researchers also show a dose-dependent correlation between the neonatal gut microbiome community and the amount of daily breastfeeding [14].

In addition, formula-fed infants show slight variation and abundance of microbes even after the first year of life (12–24 months) [25]. Epidemiological evidence further supports the innate role of breastfeeding in neonatal health. Formula feeding is associated with a higher risk of developing various inflammatory and immune-mediated disorders [42, 40]. In addition, breastfeeding protects against wheezing during the first year of life among newborns born to women with bronchial asthma [40]. Other variations in the influence of the microbiome during neonatal

development include vitamin production during postnatal development [16].

Continuing a high-fat diet during the postpartum period could potentially affect the breast milk microbiome, further exacerbating the dysbiosis that occurs in the early gut microbiome when a newborn is breastfed. Although previous studies have reported that the macronutrient mix (such as fatty acids) in human milk is up to a certain level dependent on the mother's diet, how the diet affects the microbial community in human milk is unknown. Given the overall importance of breast milk for newborn health and its potential role in microbial transfer, further research is needed to close these knowledge gaps [41].

The role of the microbiome after birth

It is well known that the formation of a newborn's microbiome is a period with potential long-term consequences for the baby's health and disruptions in the future life [1]. Gut microbial association may be affected by pH, oxygen / redox levels, nutrients, water, temperature, and other environmental conditions [6].

The method of profiling the intestinal microbiome of newborns immediately after birth and up to 24 months suggests that the birth method can cause intestinal dysbiosis in newborns. In a study of 43 pairs of mothers and newborns, newborns born by caesarean section showed variations in microbial communities immediately after birth. However, after 30 days, the variation in the microbial composition of newborns born by cesarean section decreased compared to those in newborns born via vaginal delivery. In recent studies, mode of delivery has been associated with changes in the microbial communities of the nostrils, skin and mouth immediately after birth, but not with changes in neonatal meconium [25].

Influence of antibiotics

It is well known that antibiotic therapy is one of the early stressors for the gut microbiome of newborns. Antibiotic therapy for pregnant women caused changes in both microbial communities of the neonatal gut [44]. Antibiotic drugs reduced the composition of the microbiota immediately after birth, but increased the level of growth within 12 months [25].

It was found that postnatal antibiotic therapy, intended in the first 3–9 months, changed the number of ruminococci and clostridial. In addition, antibiotic courses in the first 6–12 months of life were correlated with low biomass of the neonatal microbiota [25]. This means that antibiotics can

stop the development of microbial communities that can induce neonates to develop microbiome-related disorders later in childhood [37]. Recent studies have suggested that antibiotic-induced neonatal dysbiosis may lead to many late childhood disorders such as obesity, bronchial asthma, and inflammatory bowel disease [45].

In addition to antibiotics [49], other drugs commonly prescribed to mothers and / or newborns that affect the gut microflora, such as acid blockers [61], selective serotonin reuptake inhibitors, metformin, and laxatives [62, 63].

Effect of prebiotics on microbiome

In addition, the effects of probiotics on childhood disorders include effects on allergies, obesity, gastrointestinal infections, or colic [57]. However, the combination of bifidobacteria with *Streptococcus thermophilus* has been shown to be useful in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea in children [58].

In addition, the findings of a randomized controlled trial demonstrated that oral synbiotics for premature infants altered the gut microbiota and reduced the risk of atopic disease [21], while reducing fussing and crying [22].

The use of prebiotics in infant formula is already a common cause in infant feeding systems. There is no clarity regarding functional fluctuations between the effects of different types of prebiotics, a combination of different prebiotics, or even synbiotics. Usually, the effect of prebiotics is measured as the increase in bifidobacteria in the gut microbiome of newborns [5].

Birth asphyxia and gut

With birth asphyxia, the fetus wants to preserve more vital organs, such as the brain, myocardium and adrenal glands, by reducing blood flow to the kidneys or intestines [8]. Perinatal asphyxia caused by hypoxia-ischemia of the fetus, which leads to damage to the gastrointestinal tract and causes intestinal motility disorders and the appearance of necrotic enterocolitis (NEC). Models of artificial intestinal hypoxia-ischemia in adult animals have shown that inflammation is a fundamental factor in intestinal damage. Global hypoxia-ischemia has caused inflammation of the intestines and defects of the intestinal nervous system, which may be associated with postpartum complications such as food intolerance, changes in the gastrointestinal tract and NEC [9].

Calprotectin levels and microbiome

Scientists have found that there is a link between Crohn's disease (CD), calprotectin levels,

and variation in gut microbial associations. Variations in alpha diversity were found between controls and apparently healthy patients. The authors also demonstrated an increase in *Enterococcus* and a decrease in *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Veillonellaceae*, *Gemmiger* and *Faecalibacterium*. Moreover, variations in the alpha and beta discordance associated with calprotectin were found. In patients with calprotectin <100 µg/g versus those with calprotectin > 100 µg/g, CD activity had changes in the gut microbiome. The results of this study are a decrease in variation and dysbiosis at the earliest stage of CR. Changes in microbial communities and low numbers of bifidobacteria may hint at the usefulness of drugs for modifying microbes [7].

Atopic and allergic diseases

According to the "hygiene hypothesis", the occurrence of eczema and bronchial asthma contributes to a decrease in the number of contacts with microorganisms in childhood [1]. Changes in the maternal fetal microbiome contributed more to the development of asthma [37]. Subsequent offspring of mice were protected from allergic airway disorders by creating a maternal microbiome when feeding pregnant mice acetate or high fiber [50]. It is also possible that high acetate levels in pregnant women were associated with a reduction in hospital visits with symptoms of cough or wheezing in their children up to 12 months [50].

The occurrence of intestinal [51, 52] or respiratory [53] dysbacteriosis at an early age is associated with atopic disorders and bronchial asthma in the future. Studies in this area of study reveal only correlative evidence of a link between dysbacteriosis at an early age and bronchial asthma. But other authors [52] report preliminary evidence of a causal relationship associated with early life, dysbacteriosis, and immune system development in the context of asthma. In this study, inoculation of previously microbial-free mice with 4 strains of bacteria reduced in newborns at high risk for asthma reduced allergic airway inflammation [52].

There are studies that confirm the link between the development of food allergies and the microbiome. The researchers showed that high food sensitization in 12-month-old children showed a decrease in microbial changes by 3 months of age and an increase in the number of *Enterobacteriaceae* and *Bacteroidaceae* in the period 3–12 months [54]. Changes in the intestinal microbiome at the age of 3–6 months may also be associated with the development of milk allergy up

to 8 years [55]. Recent studies of the microbiome and the development of allergies and bronchial asthma have identified a period of 1 day to 12 months as a window of development for this disease. This immune hypersensitivity is manifested in later childhood, despite the temporary characteristics of microbial dysbiosis [37].

Risk of necrotizing enterocolitis development

In addition to the risks associated with preterm birth, preterm infants have severe dysbiosis in children [37]. In fact, the gut microbiota community of preterm infants is associated with a high risk of necrotizing enterocolitis (NEC) or sepsis [28]. By analyzing the 16S ribosomal RNA gene sequence data, the researchers found different numbers of proteobacteria, phylum, and bacteroid bacteria, which contributed to the emergence of NEC [46]. Gut dysbiosis has similar differences in bacterial taxa and has been shown to cause NEC in a study of 122 very low birth weight infants [47]. An increase in proteobacteria along with an increase in the activity of enterocytic Toll-like receptors 4 in these neonates with NEC suggests a hyper-firing response to dysbiosis [48]. However, a recent study was conducted in which scientists found uropathogenic colonization of *E. coli* as a significant risk marker for NEC [48]. This confirms the role of antibiotic-induced dysbiosis in children with NEC, which may increase the sensitivity of the neonatal gut microbiome prior to invasion by pathogens [37]. Because of the apparent link between microbial dysbiosis and NEC, biologics in preterm infants are becoming an important research tool for the prevention and

treatment of NEC [49]. Several studies have shown that empiric antibiotic treatment of preterm infants for more than 4 days increases the risk of further developing NEC [43].

Nervous system formation

Some scientists believe that the behavioral activity and mental activity of mice is influenced by the composition of the intestinal microbiota. This effect is mediated by the so-called brain-intestinal axis. It is believed that the established neural circuits connect the brain and intestines [33, 37]. There are more facts about changes in intestinal microbial associations and early anxiety reactions in children. Therefore, signals to the brain from the intestinal microbiome are sent by the vagus nerve [32]. The function of the gut is in part that the brain sees neurotransmitters. In addition, the release of certain substances by microbial associations affects the transmission of nerve impulses across synaptic membranes and affects the coordination of movements and the emergence of behavior similar to anxiety in older children. This means that the process of microbial colonization of the intestinal tract is established genetically and affects the development of anxiety and motor activity in children [33].

Stress in women during pregnancy has influenced the formation of more anxious behavior in adults [36]. There is evidence that some changes in the composition of the placental microbiota were caused by maternal stress during pregnancy [36]. This means that microbial associations are partly related to the effects of maternal stress on changes in children's behavior in future life [37].

Conclusions

Therefore, the assumptions of scientists about the intrauterine effects of microorganisms on the fetus, the formation of intestinal microbiome before birth are preliminary, more accurate research is needed in this area. From researchers reports it was found that the intestinal microbiome of the newborn is affected by different factors, such as maternal nutrition during pregnancy and a high in fat diet, gestational age, mode of delivery - vaginal or cesarean section, type of feeding - breastfeeding, formula-feeding or combinations of it.

However, the formation of the microbiome of the intestinal tract continues after the birth. The effect of antibiotics on the composition of the microbiota, inhibiting the development of

microorganisms is well known. Some medications also have an effect on intestinal microbial associations, such as laxatives, proton pump inhibitors, metformin, and selective serotonin reuptake inhibitors. Probiotics had a positive effect on the diversity of microorganisms, increasing the number of Bifidobacteria. Birth asphyxia was a factor of hypoxic-ischemic condition and was associated with the development of intestinal dysmotility and NEC, which had a possible effect on the formation of the intestinal microbiome.

Changes in the composition of the gut microbiota may be related to the development of pathologies in later childhood, such as allergic and atopic diseases, including bronchial asthma and food intolerance, stress and anxiety.

References

1. Gregory Valentine, Amanda Prince, Kjersti M. Aagaard. The Neonatal Microbiome and Metagenomics: What Do We Know and What Is the Future? *NeoReviews* 2019;20:e258-271
2. Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Periodontol*. 2013;84(4 Suppl):S170-80.
3. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6(237)
4. Parnell LA, Briggs CM, Cao B, Delannoy-Bruno O, Schieffer AE, Mysorekar IU. Microbial communities in placentas from term normal pregnancy exhibit spatially variable profiles. *Sci Rep* 2017; 11200
5. Milani C, Duranti S, Bottacin F, Casey E, Turrone F, Mahony J, Belzer C, Delgado et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017; 81(4):1-67
6. Ursell L, Clemente J, Rideout J, Gevers D, Caporaso J, Knight R. The interpersonal and intrapersonal diversity of human associated microbiota in key body sites. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1204–1208.
7. Kowalska-Duplaga K, Gosiewski T, Kapusta P. et al. [Differences in the intestinal microbiome of healthy children and patients with newly diagnosed Crohn's disease]. *Sci Rep*. 2019; (1):18880.
8. Moshiri R, Mdoe P, Perlman JM. A Global View of Neonatal Asphyxia and Resuscitation. *Front Pediatr*. 2019; 7: 489
9. Nikiforou M., Willburger C. et al. Global Hypoxia-Ischemia Induced Inflammation and Structural Changes in the Preterm Ovine Gut Which Were Not Ameliorated by Mesenchymal Stem Cell Treatment. *Mol Med*. 2016; 22: 244–257
10. Romano-Keeler J, Moore DJ, Wang C, et al. Early life establishment of site-specific microbial communities in the gut. *Gut Microbes*. 2014; 5:192–201
11. Aagaard K, Riehle K, Ma J, et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLoS One*. 2012;7(6): e36466
12. Ma J, Prince AL, Bader D, et al. High-fat maternal diet during pregnancy persistently alters the offspring microbiome in a primate model. *Nat Commun*. 2014; 5: 3889
13. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz M M. Uterine microbiota: residents, tourists, or invaders? *Front Immunol*. 2018; 9:208
14. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr*. 2017;171(7):647–654
15. Troy EB, Kasper DL. Beneficial effects of *Bacteroides fragilis* polysaccharides on the immune system. *Front Biosci*. 2010; 15:25–34
16. Maria Gloria Dominguez-Bello, Filipa Godoy-Vitorino, Rob Knight, Martin J Blaser. Role of the microbiome in human development. *Gut* 2019;68(6):1108-1114
17. Stearns JC, Simioni J, Gunn E, et al. Intrapartum antibiotics for GBS prophylaxis alter colonization patterns in the early infant gut microbiome of low risk infants. *Sci Rep* 2017; 7:16527.
18. Jiménez E, Marín ML, Martín R, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol*. 2008; 159:187–93.
19. Moles L, Gómez M, Heilig H, et al. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PLoS One*. 2013; 8: e66986.
20. Ardisson AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG, et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One*. 2014; 9:e90784.
21. Luoto R, Ruuskanen O, Waris M, Kalliomaki M, Salminen S, Isolauri E. Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:405–413.
22. Partty A, Luoto R, Kalliomaki M, Salminen S, Isolauri E. Effects of early prebiotic and probiotic supplementation on development of gut microbiota and fussing and crying in

- preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2013; 163:1272–1277.e1–2.
23. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*. 2016;529:212–5.
 24. Jimenez E, Fernandez L, Marin ML, Martin R, Odriozola JM, Nueno-Palop C, Narbad A, Olivares M, Xaus J, Rodriguez JM. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol* 2005; 51:270–274.
 25. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, Lieber AD, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med* 2016; 8:343ra82.
 26. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:11971–11975.
 27. Del Chierico F, Vernocchi P, Petrucca A et al. Phylogenetic and metabolic tracking of gut microbiota during perinatal development. *PLoS One* 2015; 10:e0137347.
 28. Madan JC, Salari RC, Saxena D, Davidson L, O'Toole GA, Moore JH, Sogin ML, Foster JA, Edwards WH, Palumbo P, Hibberd PL. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97: 456–462.
 29. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486:222–227.
 30. Backhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe* 2015; 17:690–703.
 31. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, van den Brandt PA, Stobberingh EE. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118:511–521.
 32. Borovikova LV, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405:458–462.
 33. Rochellys Diaz Heijtza, Shugui Wang, Farhana et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(7):30 47–52
 34. Steel JH, Malatos S, Kennea N, et al. Bacteria and inflammatory cells in fetal membranes do not always cause preterm labor. *Pediatr Res*. 2005;57(3):404–411
 35. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *SciRep*. 2016; 6:23129
 36. Gur TL, Shay L, Palkar AV, et al. Prenatal stress affects placental cytokines and neurotrophins, commensal microbes, and anxiety-like behavior in adult female offspring. *Brain Behav Immun*. 2017; 64:50–58
 37. Leah T. Stiemsma, Karin B. Michels. The Role of the Microbiome in the Developmental Origins of Health and Disease. *Pediatrics*. 2018; 141(4): 24–37.
 38. Zivkovic AM, German JB, Lebrilla CB, et al. Human milk glycobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(Suppl_1):46–53.
 39. Garrido D, Ruiz-Moyano S, Jimenez-Espinoza R, et al. Utilization of galactooligosaccharides by *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* isolates. *Food Microbiol* 2013; 33:262–70.
 40. Azad MB, Vehling L, Lu Z, et al; CHILD Study Investigators. Breastfeeding, maternal asthma and wheezing in the first year of life: a longitudinal birth cohort study. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1602019
 41. Derrick M. Chu, Kathleen M. Antony, Jun Ma, Amanda L. Prince, Lori Showalter, Michelle Moller, Kjersti M. Aagaard. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet. *Genome Medicine*. 2016;77:1–12
 42. Brugman S, Visser JT, Hillebrands JL, Bos NA, Rozing J. Prolonged exclusive breastfeeding reduces autoimmune diabetes incidence and increases regulatory T-cell frequency in biobreeding diabetes-prone

- rats. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009;25(4):380–387
43. Esmailizand R, Shah PS, Seshia M, Yee W, Yoon EW, Dow K. Antibiotic exposure and development of necrotizing enterocolitis in very preterm neonates. *Paediatr Child Health.* 2018;23: e56–e61.
 44. Tormo-Badia N, Hakansson A, Vasudevan K, Molin G, Ahrne S, Cilio CM. Antibiotic treatment of pregnant non-obese diabetic mice leads to altered gut microbiota and intestinal immunological changes in the offspring. *Scand J Immunol.* 2014;80(4):250–260
 45. Scott FI, Horton DB, Mamtani R, et al. Administration of antibiotics to children before age 2 years increases risk for childhood obesity. *Gastroenterology.* 2016;151(1):120–129.e5
 46. Pammi M, Cope J, Tarr PI, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome.* 2017;5(1):31
 47. Warner BB, Deych E, Zhou Y, et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotizing enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. *Lancet.* 2016;387(10031):1928–1936
 48. Ward DV, Scholz M, Zolfo M, et al. Metagenomic sequencing with strain-level resolution implicates uropathogenic *E. coli* in necrotizing enterocolitis and mortality in preterm infants. *Cell Reports.* 2016;14(12):2912–2924
 49. Millar M, Seale J, Greenland M, et al. The microbiome of infants recruited to a randomized placebo controlled probiotic trial. *EBioMedicine.* 2017;20:255–262
 50. Thorburn AN, McKenzie CI, Shen S, et al. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nat Commun.* 2015;6:7320
 51. Stiemsma LT, Turvey SE. Asthma and the microbiome: defining the critical window in early life. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2017;13:3
 52. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, et al; CHILD Study Investigators. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2015;7(307):307ra152
 53. Teo SM, Mok D, Pham K, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):704–715
 54. Azad MB, Konya T, Guttman DS, et al; CHILD Study Investigators. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(3):632–643
 55. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(4):1122–1130
 56. Dogra S, Sakwinska O, Soh SE, et al; GUSTO Study Group. Dynamics of infant gut microbiota are influenced by delivery mode and gestational duration and are associated with subsequent adiposity. *MBio.* 2015;6(1):e02419–14
 57. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52:238–250.
 58. Correa NB, Peret Filho LA, Penna FJ, Lima FM, Nicoli JR. A randomized formula-controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:385–389.
 59. Mark A. Underwood, Sagori Mukhopadhyay, Satyan Lakshminrusimha, Charles L. Bevins. Neonatal intestinal dysbiosis. *J Perinatol* 2020 Nov;40(11):1597-1608
 60. Combellick JL, Shin H, Shin D, Cai Y, Hagan H, Lacher C, et al. Differences in the fecal microbiota of neonates born at home or in the hospital. *Sci Rep.* 2018; 8:15660.
 61. Gupta RW, Tran L, Norori J, Ferris MJ, Eren AM, Taylor CM, et al. Histamine-2 receptor blockers alter the fecal microbiota in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 56:397–400.
 62. Vich Vila A, Collij V, Sanna S, Sinha T, Imhann F, Bourgonje AR, et al. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nat Commun.* 2020; 11:362.
 63. Jackson MA, Verdi S, Maxan ME, Shin CM, Zierer J et al. Gut microbiota associations

- with common diseases and prescription medications in a population-based cohort. *Nat Commun.* 2018; 9:2655.
64. La Rosa PS, Warner BB, Zhou Y, Weinstock GM, Sodergren E, Hall-Moore CM, et al. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111:12522–7.

65. Korpela K, Blakstad EW, Moltu SJ, Strommen K, Nakstad B, Ronnestad AE, et al. Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Sci Rep.* 2018; 8:2453.

(received 24.02.2021, published online 29.03.2021)

(одержано 24.02.2021, опубліковано 29.03.2021)

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Відомості про авторів/Information about the authors

Попов Сергій Віталійович, д. мед. н., професор кафедри педіатрії Сумського державного університету; ел. пошта: s.porov@med.sumdu.edu.ua, телефон +380668129367

Сміян Олександр Іванович, д. мед. н., професор кафедри педіатрії Сумського державного університету; ел. пошта: ped@med.sumdu.edu.ua телефон +380542662318.

Профатило Анастасія Олександрівна, аспірант кафедри педіатрії Сумського державного університету; ел. пошта: nastyap514@gmail.com, телефон +380953871498

Abstract

I. V. Zarivna,
V. A. Levchenko,
I. P. Vakalyuk,
M. V. Maksymyak,
O. S. Moroz,

*Ivano-Frankivsk National Medical
University, Ivano-Frankivsk,
Ukraine*

**HYPERVENTILATION SYNDROME AS A RISK FACTOR OF
DIASTOLIC DYSFUNCTION AMONG HYPERTENSION
PATIENTS**

Hypertensive disease is one of the urgent problems in the modern cardiology. It is known that a huge variety of comorbid states influence the development of hypertensive disease, i. e. neurogenic hyperventilating syndrome. It is the sign and the marker of suprasegmental vegetative structures disorders that destabilize homeostasis, initiate the development of specific pathological processes, which are the base of somatization of hyperventilating disorders, including heart disorders. It led to research of structural and functional characteristics of the ventricles with the help of echocardiology among hypertensive patients with neurogenic hyperventilating syndrome. Ventricular dilation of cavities, mostly of the right one without thickening of the walls, was found in the patients with stage 1 hypertension disease (43.59 %). Dilation of the ventricular cavities was also revealed in hypertensive patients with stage 2 hypertension disease in 37.88% of cases. The next variations of remodeling were registered: concentric – in 10.61% of cases; concentric hypertrophy – in 22.73%; asymmetric hypertrophy – in 12.12%; eccentric remodeling and eccentric hypertrophy of the left ventricle – in 4.55% and 9.09% of patients, respectively. Thickening of the right ventricle wall was observed in 13.64% of patients. In the control group of patients without hypertonic syndrome, the signs of concentric and asymmetric hypertrophy were noticed in 10% of patients, eccentric – in 20%; extension of the left ventricle – in 20%. The assessment of the condition of transmitral and tricuspid flows revealed a significant increase in the number of cases, disorders, relaxation of the heart ventricles among hypertensive patients with neurogenic hyperventilating syndrome. It can be a sign of specific role of permanent hyperventilation in ventricle remodeling and mandatory systematic echocardiological control of these patients.

Keywords: hypertension, hyperventilating syndrome, echocardiography.

Corresponding author: marianamak@ukr.net

Резюме

**І. В. Зарівна,
В. А. Левченко,
І. П. Вакалюк,
М. В. Максим'як,
О. С. Мороз,**

*Івано-Франківський національний
медичний університет, м. Івано-
Франківськ, Україна*

**ГІПЕРВЕНТИЛЯЦІЙНИЙ СИНДРОМ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ
ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА
ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ**

Гіпертонічна хвороба є однією з актуальних проблем сучасної кардіології. Відомо, що на формування та перебіг гіпертонічної хвороби впливає ряд супутніх коморбідних станів, одним із яких є нейрогенний гіпервентиляційний синдром. Останній як прояв і маркер розладів надсегментарних вегетативних структур дестабілізує константи гомеостазу, ініціює розвиток специфічних патологічних процесів, які лежать в основі соматизації гіпервентиляційних порушень, в т.ч. змін з боку серця. Що ініціювало дослідження стану структурних і функціональних характеристик шлуночків серця за допомогою ЕХО-кардіографії у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі нейрогенного гіпервентиляційного синдрому. Серед цих хворих із I стадією гіпертонічної хвороби (43,59 %) було виявлено розширення порожнин шлуночків, переважно правого, без потовщення їх стінок. У хворих із II стадією гіпертензії, розширення порожнин шлуночків відмічалось у 37,88 % випадків. При цьому були виявлені наступні варіанти ремоделювання: концентричне – у 10,61 % осіб, концентричну гіпертрофію – у 22,73 % випадків, асиметричну гіпертрофію – у 12,12 %, ексцентричне ремоделювання та ексцентричну гіпертрофію лівого шлуночка відповідно у 4,55 % і 9,09 % пацієнтів. У 13,64 % випадків спостерігалось потовщення вільної стінки правого шлуночка.

В контрольній групі хворих без проявів гіпервентиляційного синдрому ознаки концентричної і асиметричної гіпертрофії відмічались у 10 % пацієнтів, ексцентричної – у 20 % випадків; розширення лівого шлуночка у 20 % осіб.

Оцінка стану трансмітрального та трикуспідального потоків виявила, достовірне збільшення числа випадків розладів релаксації шлуночків серед гіпертоніків на фоні нейрогенного гіпервентиляційного синдрому. Що може свідчити про певну роль перманентної гіпервентиляції в формуванні ремоделювання шлуночків і обов'язковий систематичний ехокардіографічний контроль цих хворих.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, гіпервентиляційний синдром, ехокардіографія.

Автор, відповідальний за листування: marianamak@ukr.net

Вступ

Гіпертонічна хвороба є однією з актуальних проблем сучасної кардіології, що обумовлено епідемічними масштабами її поширення і медико-соціальними наслідками [1, 2]. Нині відомо, що на формування та перебіг гіпертонічної хвороби (ГХ) впливає ряд супутніх коморбідних станів, одним із яких є нейрогенний гіпервентиляційний синдром, який має певні спільні патогенетичні механізми в становленні і стабілізації високого артеріального тиску (АТ), виникненні ускладнень.

Гіпервентиляційний синдром (ГВС) і пов'язана з ним гіпокапнія, сприяють селективній стимуляції симпатичного відділу ВНС. При цьому викид катехоламінів зростає в три рази, що збільшує споживання міокардом кисню на 14–47 %, сприяє підвищенню АТ [3]. А спровоковані респіраторним алкалозом клітинні електродні порушення супроводжуються зростом рівня внутрішньоклітинного Ca^{++} і Na^{+} , зниженням K^{+} , які сприяють підвищенню скоротливої активності гладких м'язів судин і бронхів, кардіоміоцитів [3]. Крім того, респіраторний алка-

лоз погіршує процес віддачі O_2 в тканини, що в поєднанні з ангіоспастичними і бронхоспастичними реакціями є поштовхом до поглиблення гіпервентиляційної гіпоксії органів-мішеней [3, 4]. Саме ланцюг – ангіоспазм, ішемія головного мозку і нирок спровоковані гіпокапнією розглядають як один з ендогенних ініціаторів підвищення АТ [3, 5].

Таким чином гіпервентиляційна симпатодренергія, ефект Бора, електролітний дисбаланс призводять до подальших дисметаболічних і морфологічних змін в міокарді, погіршення іотропної функції серця, його ритму і провідності. Існуючі в даний час клінічні та експериментальні дослідження підтверджують роль вегетативної і гормональної дизрегуляції у формуванні ремоделювання серця при артеріальній гіпертензії (АГ) [6].

Нині встановлено, що АГ, хронічні розлади легеневої вентиляції, навіть зворотні, сприяють змінам в судинних стінках легень, їх гіпертонусу і подальшому їх ремоделюванню [5, 7]. Крім того, ендотеліальна дисфункція, яка має місце у великому колі кровообігу, поширюється і на мале коло [8]. Що дозволяє створювати додаткове навантаження на правий шлуночок у хворих на ГХ [9].

Попередні дослідження процесів ремоделювання серця при АГ в основному торкалися вивчення стану ЛШ і отриманні при цьому данні автоматично переносились на правий шлуночок. В свій час А. Л. Мясников (1965) зробив цікавий науковий висновок, що у частини хворих гіпертоніків ознаки правошлуночкової недостатності випереджали розвиток лівошлуночкової недостатності, а у частини хворих АГ викликала гіпертрофію не тільки лівого, але й правого шлуночка, що підтверджують сучасні інструментальні дослідження [10, 11, 12].

Нерідко при лікуванні гіпертонічної хвороби не враховуються коморбідні захворювання, зокрема вплив зміненої легеневої гемодинаміки і вентиляції на діяльність серця на тлі виявів соматоформної вегетативної дисфункції. Нині оцінка тільки стану лівого шлуночка без вивчення функції ПШ представляється неправомірною, через різницю в їх конфігурації, механізмах та умовах функціонування [7, 11]. Існуючі в останні роки повідомлення свідчать про те, що діастолічна дисфункція ПШ часто виникає раніше систолічної, що вона може бути маркером ранньої або скритої дисфункції шлуночків

при ГХ особливо на тлі коморбідних станів [7, 9, 13].

Тому актуальним може бути дослідження структурно-функціонального стану шлуночків серця у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі коморбідного гіпервентиляційного синдрому як одного з проявів дисфункції надсегментарних структур ВНС.

Мета дослідження. Вивчити стан основних структурних і функціональних характеристик шлуночків серця у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі нейрогенного гіпервентиляційного синдрому.

Матеріали і методи дослідження.

Дизайн дослідження: протягом 3 років проводилось відкрите рандомізоване дослідження, клініко-діагностичне спостереження за хворими на гіпертонічну хворобу в паралельних групах.

В дослідження було включено 105 хворих на ГХ 1–2 ступеня (ст.) з проявами гіпервентиляційного синдрому, вони склали основну групу. Середній вік обстежуваних хворих становив $56,34 \pm 2,74$ роки; серед них – 41 чоловік, 64 жінки. Відносно ГХ пацієнти перебували на обліку від 3 до 12 років.

В дослідження не включали хворих на гіпертонічну хворобу 3 ст., з ознаками ішемічної хвороби серця, серцевою недостатністю, порушеннями мозкового кровообігу, хронічною бронхолегеневою патологією, цукровим діабетом, хворобами нирок і периферичних артерій, гіпертензивною нейропатією.

В контрольну групу хворих було включено 24 пацієнта з АГ, з них у 14 осіб діагностована 1 ст. хвороби, у 10 – 2 ст. гіпертензії.

До контрольної групи із практично здоровими людьми було включено 12 осіб, того ж віку (44–56 років).

На час дослідження хворі основної і контрольної груп протягом 5–7 днів не отримували гіпотензивну терапію («період відмивання»), при відсутності симптомів загострення.

Діагноз гіпертонічної хвороби верифікували відповідно до вимог наказу МОЗ України № 384, 2012 р., доповнень Української асоціації кардіологів із профілактики та лікування АГ (2014), рекомендацій по веденню артеріальної гіпертонії Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства по артеріальній гіпертонії (2018) [2]. Тяжкість перебігу АГ визначали I–II стадії, 1–2 ступені хвороби.

Для попередньої верифікації ГВС попередньо використовували стандартизований Наймі-

генський опитувальник («Nijmegen questionnaire») [14].

З анамнезу було встановлено, що частина хворих основної групи (43,81 %) в підлітково-му віці перебувала на «Д» обліку і лікувалась відносно вегето-судинної дистонії із коливанням АТ; ще 20 % хворих основної групи відмічали в минулому «безпричинні» періодичні скарги на головний біль, запаморочення, здуття живота, внутрішнє напруження тощо, які залишались поза увагою медиків, або при амбулаторному обстеженні не виявляли серйозних відхилень з боку внутрішніх органів.

Хворі обох груп обстежувались і амбулаторно лікувались в міській поліклініці № 3 МОЗ України, військовій поліклініці (з денним стаціонаром) 1121 МО України.

Ехокардіографічні дослідження проводили на ультразвукових системах Ultrasound Acuson «Aspen» і Acuson «Antares» (Siemens) відповідно до рекомендацій американського ехокардіографічного товариства [13]. Лінійні виміри проводились у режимах М-режимі під В-режим-контролем із датчиком 1,6–3,5 МГц. Лінійні виміри виконувалися в кінці діастолі і систолі [15, 16].

При цьому вивчали структурні показники: кінцевий діастолічний і систолічний розміри ЛШ (КДР і КСР, см), розміри правого шлуночка (ПШ) – базальні, поперечні, базально-верхівкові в кінці діастолі (см), масу міокарда ЛШ (ММЛШ, г), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) і задньої стінки (ЗС) ЛШ, товщину вільної стінки ПШ (см). Відносну товщину стінок (ВТС) серця оцінювали за формулою: $VTC = TMSP + TZC / KDP$ [2].

Розрахунок ММЛШ проводили виходячи з отриманих лінійних розмірів за рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії (ASE) [17].

Для морфометричної характеристики визначали індекс ММЛШ ($г/м^2$), як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла. Площу поверхні тіла розраховували за формулою Дюбуа. Показники ІММЛШ понад 115 і 95 $г/м^2$ відповідно у чоловіків і жінок розцінювали як ГЛШ [16, 18].

Для оцінки діастолічної функції шлуночків, вираженості діастолічних порушень використовували режим імпульсно-хвильової тканинної

доплерографії, із дослідженням швидкості рухів фіброзного кільця мітрального (МК) і трикуспідального (ТК) клапанів. Визначали максимальні швидкості раннього (Е, см/с) і пізнього діастолічного наповнення (А, см/с) та їх співвідношення (Е/А); час уповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ (DT, мс) та тривалості періоду ізовольюмічного розслаблення (IVRT, мс) [15, 19].

Робота виконана відповідно до вимог Гельсинської декларації, всі пацієнти підписали добровільну інформаційну про згоду на участь в ній.

Для статистичної обробки отриманих результатів використовували статистичний пакет Statistica 10 (StatSoft Inc.). Для перевірки гіпотези про нормальність розподілу використовували критерій Колмогорова-Смірнова. Достовірність кількісної різниці визначали за допомогою t-критерію Стюдента для незалежної вибірки. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та обговорення.

В основній групі хворих після фази відмивочного періоду була підтверджена гіпертонічна хвороба 1 ст. у 58 осіб (САТ – $146,2 \pm 1,73$ мм рт. ст., ДАТ – $92,46 \pm 0,84$ мм рт. ст.), 2 ст. – у 47 пацієнтів (САТ – $164,41 \pm 2,04$ мм рт. ст., ДАТ – $104,18 \pm 1,13$ мм рт. ст.). При цьому в 66 хворих була виявлена II стадія ГХ, серед яких 1 ст. і 2 ст. АГ відмічались відповідно у 25 (37,88 %) і 41 (62,12 %) осіб. У решти 39 пацієнтів була встановлена I стадія хвороби – 33 пацієнта мали 1 ст. ГХ, шестеро – 2 ступінь гіпертензії.

В контрольній групі хворих із 1–2 ст. ГХ, I стадія гіпертензії діагностовано у 57,14 % осіб із 1 ст. хвороби (САТ – $143,69 \pm 1,62$ мм рт.ст., ДАТ – $94,73 \pm 1,34$ мм рт.ст.) і у 20 % пацієнтів із 2 ст. АГ (САТ – $166,36 \pm 3,35$ мм рт.ст., ДАТ – $102,52 \pm 1,38$ мм рт.ст.); II стадія хвороби виявлена у решти 10 хворих.

За даними ЕхоКГ у 22 пацієнтів основної групи (56,41 %) із I стадією ГХ показники КДР і КСР ЛШ становили відповідно ($4,58 \pm 0,15$) см і ($3,52 \pm 0,18$) см, які достовірно не різнились від результатів отриманих в групі здорових осіб – ($4,26 \pm 0,20$) см і ($3,28 \pm 0,12$) см (табл. 1). При цьому, розміри правого шлуночка – базальні, поперечні та базально-верхівкові відповідно ($3,56 \pm 0,10$) см, ($2,95 \pm 0,11$) см і ($7,16 \pm 0,16$) см також відповідали стандартним нормам [20].

Таблиця 1 – Структурно-геометричні характеристики шлуночків серця у хворих на гіпертонічну хворобу I–II стадії в основній і контрольній (К) групах за даними ехокардіографії ($M \pm m$)

Показники	Групи обстежуваних пацієнтів ($M \pm m$)					
	I ст. n = 22	I ст. n = 17	II ст. n = 66	I ст. К n = 14	II ст. К n = 10	Здорові n = 10
КДР ЛШ (см)	$4,58 \pm 0,15$ p1 - p6 > 0,5	$5,32 \pm 0,13$ p2 - p6 < 0,05	$5,61 \pm 0,10$ p3 - p6 < 0,05	$4,54 \pm 0,16$ p4 - p6 > 0,5	$5,43 \pm 0,22$ p5 - p6 < 0,05	$4,26 \pm 0,20$
КСР ЛШ (см)	$3,52 \pm 0,18$ p1 - p6 > 0,5	$3,36 \pm 0,12$ p2 - p6 > 0,5	$3,43 \pm 0,11$ p3 - p6 > 0,5	$3,48 \pm 0,14$ p4 - p6 > 0,5	$3,56 \pm 0,16$ p5 - p6 > 0,5	$3,28 \pm 0,12$
ТЗС ЛШ (см)	$1,02 \pm 0,08$ p1 - p6 > 0,5	$1,06 \pm 0,06$ p2 - p6 > 0,5	$1,18 \pm 0,05$ p3 - p6 < 0,05	$0,96 \pm 0,12$ p4 - p6 > 0,5	$1,14 \pm 0,10$ p5 - p6 < 0,05	$1,04 \pm 0,06$
ТМШП (см)	$0,96 \pm 0,06$ p1 - p6 > 0,5	$1,12 \pm 0,10$ p2 - p6 > 0,5	$1,26 \pm 0,08$ p3 - p6 < 0,05	$1,01 \pm 0,10$ p4 - p6 > 0,5	$1,23 \pm 0,12$ p1 - p6 < 0,05	$1,01 \pm 0,08$
ІММЛШ (г/м ²)	$95,3 \pm 5,7$ p1 - p6 > 0,5	$102,3 \pm 6,3$ p2 - p6 > 0,5	$117,8 \pm 3,5$ p3 - p6 < 0,05	$98,6 \pm 5,9$ p4 - p6 > 0,5	$114,6 \pm 6,2$ p5 - p6 < 0,05	$93,7 \pm 7,8$
ПШ Твс (см)	$0,38 \pm 0,04$ p1 - p6 > 0,5	$0,43 \pm 0,06$ p2 - p6 > 0,5	$0,46 \pm 0,05$ p3 - p6 > 0,5	$0,42 \pm 0,04$ p4 - p6 > 0,5	$0,44 \pm 0,08$ p5 - p6 > 0,5	$0,42 \pm 0,06$

Однак у решті 17 хворих із I ст. ГХ основної групи на тлі відсутніх ознак потовщення стінок серця були виявлені легкі або помірні ознаки збільшення розмірів камер його шлуночків (табл. 1). Так серед них у 35,29 % хворих було встановлено розширення порожнин ПШ – базальних розмірів до ($4,04 \pm 0,09$) см, проти ($3,63 \pm 0,12$) см результату отриманого в групі здорових осіб ($p < 0,05$), середніх розмірів – до ($3,65 \pm 0,10$) см, проти результату – $2,92 \pm 0,07$ см ($p < 0,05$). При цьому базально-верхівковий розмір ($7,35 \pm 0,14$) см достовірно не різнився від показника отриманого в групі здорових осіб ($7,24 \pm 0,08$) см. Крім того, у 35,29 % пацієнтів цієї групи було виявлено одночасне розширення камер ПШ і ЛШ, а розширення ЛШ – у 29,41 % осіб. В останніх групах хворих КДР ЛШ становив ($5,32 \pm 0,13$) см, проти ($4,26 \pm 0,20$) см – показника отриманого в групі здорових осіб ($p < 0,05$); при цьому КСР ЛШ – ($3,36 \pm 0,12$) см, достовірно не різнився від результату отриманого в контрольній групі здорових осіб ($3,28 \pm 0,14$) см.

Таким чином ознаки розширення ЛШ при відсутності потовщення його стінок серед цих 17 хворих відмічались у більшості (64,71 %) випадків. Подібні відхилення часто бувають

компенсаторними і передують розвитку гіпертрофії міокарду [20].

В контрольній групі хворих із I стадією АГ відмічалось збільшення КДРЛШ – у 14,29 % осіб.

При обстежені хворих із II стадією ГХ основної групи ($n = 66$), у 24,24 % з них було виявлено збільшення КДР ЛШ на 31,69 % – ($5,61 \pm 0,10$) см ($p < 0,05$). В контрольній групі хворих схожа ситуація відмічалася у 10 % випадків із збільшенням КДР ЛШ на 27,43 %, до ($5,43 \pm 0,22$) см ($p < 0,05$). При цьому у хворих основної і контрольної груп показники КСР ЛШ достовірно не різнились від результатів отриманих в групі здорових осіб.

Крім того, серед 66 хворих основної групи у 27,27 % з них виявлялись ознаки розширення правого шлуночка: базальних розмірів до $4,12 \pm 0,10$ см, проти отриманої норми ($p < 0,05$), середніх – до $3,72 \pm 0,09$ см ($p < 0,05$). При цьому встановлено збільшення продольного розміру у 4 хворих. Ознаки одночасного розширення правого і лівого шлуночків відмічались у 20,20 % осіб, а розширення лівого в – 28,79 % випадків. Розміри камер шлуночків не змінювались у 13,64 % хворих. В контрольній групі хворих із II ст. АГ дилатація правого шлуночка відмічала-

ся у 10 % осіб, лівого і правого – у 10 % випадків, лівого – у 20 %.

Також в основній групі серед 65,15 % хворих із II ст. ГХ було виявлено достовірне потовщення ЗСЛШ, в той же час серед пацієнтів контрольної групи його збільшення відмічалось у 40 % випадків (табл. 1). Крім цього в обох групах хворих було встановлено потовщення МШП. Так у 51,5 % хворих основної групи було виявлено потовщення МШП з ознаками зміни напрямку її рухів; під час систоли вона рухалася в сторону ПШ, а не лівого, з чим пов'язують переважання тиском ПШ і дискінезію самої перетинки [11, 19], аналогічна картина встановлена в контрольній групі в 30 % випадків.

Дослідження показників індексу маси міокарду ЛШ виявило наступну картину: в основній групі хворих із II ст. АГ (69,70 %), без гендерної ознаки, ІММЛШ становив ($142,56 \pm 1,63$) г/м², і в 40 % осіб контрольної групи хворих – ($138,19 \pm 2,12$) г/м², достовірно перевищуючи існуючі норми.

В основній групі хворих із II ст. ГХ, у 39 з них були виявлені наступні варіанти ремоделювання (Deveraux R. B. et al., 1999): концентричне ремоделювання – у 10,61 % випадків, концентричну гіпертрофію – у 22,73 % осіб, асиметричну гіпертрофію – у 12,12 %, ексцентричне ремоделювання та ексцентричну гіпертрофію ЛШ відповідно у 4,55 % і 9,09 % пацієнтів. Крім того у 13,64 % хворих цієї групи було виявлено потовщення вільної стінки правого шлуночка. При цьому ознаки дилатації порожнин шлуночків мали місце у 25,76 % осіб. Нормальна товщина стінок ЛШ відмічалась у 37,88 % осіб.

В той же час в контрольній групі хворих із II ст. ГХ кількість випадків ремоделювання була значно меншою – концентрична гіпертрофія

виявлена у 20 % осіб, у 10 % пацієнтів були ознаки асиметричної та ексцентричної гіпертрофії. Дилатація лівого шлуночка виявлялася у 20 % хворих.

При цьому серед хворих основної групи малий діаметр правого передсердя і розміри лівого передсердя достовірно не різнились від показників отриманих в контрольній групі хворих.

Збільшення частоти випадків концентричної та ексцентричної гіпертрофії ЛШ, асиметричних змін в міокарді серед хворих на АГ із проявами гіпервентиляційного синдрому може свідчити про певну роль останнього в зростанні частоти виявлених структурних і геометричних змін в серці, ригідності його стінок [19]. Тому нині допускають, що в процесі ремоделювання шлуночків в початковий період ГХ приймають участь розлади вегетативної регуляції, хронічне перенавантаження тиском, зміни легеневої вентиляції і кровообігу в малому колі [6, 10].

Виявлені структурно-функціональні зміни лівого і правого шлуночків на тлі ГВС часто поєднувались з їх дилатацією, що свідчить про ризик погіршення скоротливої функції міокарда [10, 21].

За даними імпульсно-хвильової доплерометрії було встановлено, що максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ зменшувалася частіше серед хворих із проявами ГВС, дилатацією шлуночків, осіб із II ст. АГ. При цьому показники швидкості пізнього діастолічного наповнення в основній і контрольній групах достовірно не різнились між собою. Також було встановлено достовірне зменшення співвідношення Е/А і збільшення показника IVRT ЛШ, що найчастіше виявлялось серед хворих, які мали ГВС, розширення камер шлуночків, потовщення стінок міокарда (табл. 2).

Таблиця 2 – Порівняння показників трансмітрального потоку у хворих на гіпертонічну хворобу в основній і контрольній групах (К)

Показники	Групи хворих на ГХ (М ± m)				
	I ст.	II ст.	I ст. К	II ст. К	Здорові
Е (м/с)	0,56 ± 0,02, p1 - p5 < 0,05	0,50 ± 0,03 p2 - p5 < 0,05	0,58 ± 0,03 p3 - p5 > 0,1	0,48 ± 0,04 p4 - p5 < 0,05	0,63 ± 0,02
А (м/с)	0,69 ± 0,03 p1 - p5 > 0,5	0,64 ± 0,04 p2 - p5 > 0,5	0,64 ± 0,04 p3 - p5 > 0,5	0,66 ± 0,04 p4 - p5 > 0,5	0,65 ± 0,03
Е/А	0,81 ± 0,05 p1 - p5 < 0,05	0,78 ± 0,05 p2 - p5 < 0,05	0,91 ± 0,04 p3 - p5 > 0,05	0,73 ± 0,03 p4 - p5 < 0,05	0,97 ± 0,04
IVRT (мс)	98,43 ± 3,27 p1 - p5 < 0,05	114,62 ± 2,86 p2 - p5 < 0,05	99,6 ± 4,68 p1 - p5 < 0,05	110,76 ± 5,12 p4 - p5 < 0,05	92,16 ± 2,4

Так збільшення показника IVRT ЛШ в основній групі виявлялось серед 25,64 % хворих із I ст. гіпертонічної хвороби, і в 62,12 % осіб – із II ст. артеріальної гіпертензії. В контрольній групі хворих, аналогічні зміни відмічались відповідно у 14,25 % і 30 % хворих із I ст. і II ст. гіпертонічної хвороби.

Дослідження показників трикуспідального потоку виявило серед хворих основної групи розлади релаксації ПШ при I ст. ГХ у 25,64 % осіб і при II ст. – у 62,12 % випадках (табл. 3). При цьому відмічалось зниження швидкості

співвідношення Е/А і зростання часу сповільненого потоку раннього наповнення шлуночків (DT), отриманні результати переважали показники контрольної групи серед здорових.

Сповільнення раннього діастолічного наповнення шлуночків у більшості хворих із I ст. ГХ основної групи нижче встановленої норми в даний час розглядають як зростання ригідності стінок міокарда, підвищення тиску в ЛШ та розлади градієнта тиску між передсердям та шлуночком [21].

Таблиця 3 – Порівняння показників транстрикуспідального потоку в хворих на гіпертонічну хворобу на тлі проявів гіпервентильційного синдрому

Показники	Групи хворих на ГХ (М ± m)				
	I ст.	II ст.	I ст. К	II ст. К	Здорові
Е (м/с)	0,66 ± 0,02 p1 - p5 < 0,05	0,62 ± 0,03 p2 - p5 < 0,05	0,71 ± 0,04 p3 - p5 > 0,1	0,65 ± 0,04 p4 - p5 < 0,05	0,78 ± 0,03
А (м/с)	0,71 ± 0,03 p1 - p5 > 0,5	0,75 ± 0,02 p2 - p5 > 0,5	0,66 ± 0,05 p3 - p5 > 0,5	0,72 ± 0,04 p4 - p5 > 0,5	0,69 ± 0,04
Е/А	0,93 ± 0,03 p1 - p5 < 0,05	0,83 ± 0,03 p2 - p5 < 0,05	1,11 ± 0,03 p3 - p5 > 0,05	0,90 ± 0,04 p4 - p5 < 0,05	1,13 ± 0,04
DT (мс)	176,32 ± 5,47 p1 - p5 < 0,05	195,68 ± 3,61 p2 - p5 < 0,05	132,0 ± 6,24 p3 - p5 > 0,5	188,73 ± 7,38 p4 - p5 < 0,05	124,56 ± 6,1

Отримані достовірні відмінності частоти розладів геометрії шлуночків, показників ІММЛШ, IVRT ЛШ у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі ГВС в порівнянні з контрольними групами здорових і хворих гіпертоніків. У хворих із I-II ст. ГХ основної групи встановлено позитивний кореляційний зв'язок між збільшеними розмірами шлуночків та тривалістю IVRT ЛШ ($r = 0,46$, $p < 0,01$), що свідчить про негативний вплив комбінації даних факторів на процеси релаксації міокарда. При II ст. ГХ також встановлено позитивний кореляційний зв'язок між ІММЛШ та тривалістю IVRT ЛШ ($r = 0,52$, $p < 0,01$). Поруч із цим мав місце від'ємний кореляційний зв'язок між ІММЛШ та максимальною швидкістю його раннього діастолічного наповнення ($r = -0,38$, $p < 0,05$), а також між розмірами шлуночків та співвідношенням Е/А ($r = -0,29$, $p < 0,05$). Також в основній групі із I-II ст. ГХ відмічалася від'ємна кореляція між уповільненням IVRT та зменшенням співвідношення Е/А ($r = -0,32$, $p < 0,05$). Крім того, в частини хворих основної групи була виявлена від'ємна кореляція між Е/А та DT ($r = -0,38$, $p < 0,05$).

В контрольній групі хворих із II ст. АГ виявлений позитивний кореляційний зв'язок між ІММЛШ та тривалістю IVRT був дещо слабшим ($r = 0,28$, $p < 0,05$) ніж в основній; що також підтверджує негативний вплив структурно-функціональних змін на процеси релаксації міокарда.

Проведена в даному напрямку дослідницька робота певним чином схожа з рядом існуючих наукових опрацювань [6, 9]. Яка стверджує про необхідність контролю за станом вегетативної нервової системи, проявами її дисфункцій, зокрема гіпервентильційного синдрому, які приймають участь в становленні артеріальної гіпертензії [3].

Виявлене збільшення випадків структурно-функціональних змін з боку шлуночків серця у хворих на ГХ на тлі гіпервентильційного синдрому свідчить про можливий додатковий негативний вплив нейрогенної гіпервентильції на процеси релаксації та ремоделювання міокарда. Подібне погіршення релаксації міокарду нині розглядають як розлади «діастолічного резерву» [12, 20, 21]. Подібні зміни в міокарді гіпертоніків можна пов'язати із зменшенням внутріш-

нюклітинних запасів АТФ і підвищенням внутрішньоклітинного Ca^{2+} , до яких причетні механізми респіраторної гіпокапнії та алкалозу [3].

При гіпертонічній хворобі в умовах коморбідного гіпервентиляційного синдрому прояви діастолічної дисфункції можливо на перших стадіях гіпертензії є проявом компенсаторної реакції, неналежних механізмів адаптації, які поступово призводять до структурних та посилення функціональних розладів серцевої діяльності та гемодинаміки. Це знайшло підтвердження в ряді клінічних та експериментальних досліджень, де відмічали ранні ознаки діастолічної дисфункції з боку правих шлуночків при гіпертонічній хворобі [11, 21, 22].

Проведений порівняльний аналіз отриманих результатів виявив у частини гіпертоніків із І ст. ГХ на тлі ГВС розширення шлуночків серця без достовірного потовщення стінок міокарду, чого не відмічалось серед хворих контрольної групи,

Висновки

Встановлено, що у хворих на гіпертонічну хворобу I-II стадії порушення діастолічної функції обох шлуночків частіше виявлялися в осіб з ознаками гіпервентиляційного синдрому.

Рекомендовано при лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу своєчасно виявляти коморбідні стани, в тому числі прояви гіпервентиля-

що може свідчити про поєднаний вплив системного артеріального тиску, нейрогенної гіпервентиляції, розладів вегетативної регуляції на легеневий кровоток, тонус міокарду [5]. Подібна дилатація шлуночків при м'якій АГ часто має транзиторний характер, однак в подальшому сприятиме морфологічним змінам в міокарді [10].

На підставі отриманих результатів прямий взаємозв'язок між помірним збільшенням розмірів ПШ і характеристиками ЛШ, і навпаки, нам достовірно встановити не вдалось, однак можна припустити, що розширення одного із шлуночків сприяє змінам діастолічних властивостей іншого, особливо в умовах коморбідності. Тому при лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію потрібно обов'язково враховувати стан вегетативної регуляції, геометрію камер серця, показники яких можуть відображати ефективність призначеної терапії.

ційного синдрому. ЕхоКГ дослідження геометричного типу шлуночків потрібно включати в обов'язкове обстеження хворих на гіпертонічну хворобу. Що дозволить оцінити тяжкість ураження серця, визначити план лікування, контролювати його ефективність і не тільки за рівнем АТ.

Перспективи подальших досліджень

Перспектива подальших досліджень буде спрямована на розробку способів корекції проявів гіпервентиляційного синдрому у хворих на гіпертонічну хворобу.

References (список літератури)

1. Kovalenko VM, Sirenko YUM, Radchenko HD. [The role of emotional stress in the occurrence of hypertension: facts and unresolved issues]. *Nauka i praktyka*. 2014;(1):116-129.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
3. Braslav IS, Nozdrachev AD. [Respiration regulation: visceral and behavioral components]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2007;38(2): 26-45.
4. Veyn AM, Moldavanka I V. *Neyrogennaya giperventilyatsii* [Neurogenic hyperventilation]. Kishinev: Shtiintsa Publ., 1988. 183 p.
5. Averko HH, Grishin AV, Zhilina IG, Viktorova MV. [Cardiovascular effects of neurogenic hyperventilation and their influence on the clinical course of ischemic heart disease]. *III S"yezd terapevtov Sibiri i Dal'nego Vostoka*. Novosibirsk, 2012, 40p. (in Russian)
6. Shlyakhto EV, Konradi AO, Zakharov DV, Rudomanov OH. [Structural and functional changes in the myocardium in patients with essential hypertension]. *Kardiologiya*. 1999;(2): 49-55.
7. Cazzola M, Calzetta L, Rinaldi B et al. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with

- Cardiovascular Diseases. *Drugs*. 2017;77(7):721–732. DOI: 10.1007/s40265-017-0731-3.
8. Gungor Z, Sipahioglu N, Sonmez H et al. Endothelial dysfunction markers in low cardiovascular risk individuals: comparison of males and females. *J Med Biochem*. 2017;36 (1):62–72. doi: 10.1515/jomb-2016-0030
 9. Axell RG, Hoole SP, Hampton-Till J, White PA. RV diastolic dysfunction: time to re-evaluate its importance in heart failure *Heart Fail Rev*. 2015;20(3):363-73. Doi: 10.1007/s10741-015-9472-0
 10. Jin Y, Wang H, Wang Z et al. The evaluation of preoperative right ventricular diastolic dysfunction on coronary artery disease patients with left ventricular dysfunction. *Echocardiography*. 2014;31(10):1259-64.
 11. Hryhor'yeva NYU, Koroleva MYE. [Effect of azilsartan medoxomil on blood pressure variability in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease]. *Likuyuchy likar*. 2019;(7): 17-23.
 12. Murch SD, La Gerche A, Roberts TJ et al. Abnormal right ventricular relaxation in pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2015;5(2):370-5. DOI: 10.1086/681268
 13. ACC/AHA/ASE 2003. Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography. Bethesda (MD). *American College of Cardiology Foundation*. 2003,99 p. DOI: 10.1161/01.
 14. Dixhoorn J, Van Duivenvoorden HJ. Efficacy of Nijmegen questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. *J. Psychosomatic Res*. 2004;(29): 199-206. DOI: 10.1016/0022-3999(85)90042-x
 15. At'kov OYU, Balakhonova TV, Horokhova S H. *Ul'trazvukove doslidzhennya sertsya i sudyn* [Ultrasound examination of the heart and blood vessels]. M.: Eksmo Publ., 2009. 400 p.
 16. Lang RM. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2005;(18): 1440-1463. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005
 17. Devereux RB, Roman MJ. Left Ventricular Hypertrophy in Hypertension: Stimuli, Patterns, and Consequences. *Hypertens Res*. 1999;22(1):1-9. DOI: 10.1291/hypres.22.1
 18. Kuznyetsov VA, Yaroslavs'ka YEI, Pushkar'ov HS, Horbatenko EA. [Factors Associated with Right Ventricular Dilation in Patients with Ischemic Heart Disease with Past Large Focal Myocardial Infarction]. *Patolohiya krovoobihu i kardiokhirurhiya*. 2014; (1): 37-41.
 19. Horton KD, Meece RW, Hill JC. Assessment of the Right Ventricle by Echocardiography: A Primer for Cardiac Sonographers. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2009;(22):776–792. DOI: 10.1016/j.echo.2009.04.027
 20. Rudski LG, Lai WW, Afialo J et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: a Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2010;(23): 685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010
 21. Nartsissova GP. The role of of the right ventricle in the pathology of cardiovascular system. *Patologiya krovoobrashheniya i kardiokhirurgiya*. 2014;(1):32-36.
 22. Schalla S, Jaarsma C, Bekkers SC et al. Right ventricular function in dilated cardiomyopathy and ischemic heart disease: assessment with non-invasive imaging. *Neth Heart J*. 2015;23(4):232-40. DOI: 10.1007/s12471-015-0673-x

(received 23.01.2021, published online 29.03.2021)

(одержано 23.01.2021, опубліковано 29.03.2021)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Зарівна Ірина Володимирівна, Івано-Франківський національний медичний університет, викладач кафедри медицини катастроф та військової медицини, вул. Галицька 2, м. Івано-Франківськ 76000.

Левченко Валерій Анатолійович, Івано-Франківський національний медичний університет, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри медицини катастроф та військової медицини, вул. Галицька 2, м. Івано-Франківськ 76000.

Вакалюк Ігор Петрович, Івано-Франківський національний медичний університет, професор кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства, доктор медичних наук, професор, проректор з наукової роботи, вул. Галицька 2, м. Івано-Франківськ 76000.

Максим'як Мар'яна Вікторівна, Івано-Франківський національний медичний університет, викладач кафедри медицини катастроф та військової медицини, вул. Галицька 2, м. Івано-Франківськ 76000. (marianamak@ukr.net , тел. 0999228614).

Мороз Олеся Степанівна, Івано-Франківський національний медичний університет, викладач кафедри медицини катастроф та військової медицини, вул. Галицька 2, м. Івано-Франківськ 76000.

Abstract

O. V. Zaliavska,
A. A. Antoniv,
O. V. Kaushanska,
N. D. Pavlyukovich,
O. M. Nika,

*Higher Educational Establishment
of Ukraine "Bukovinian State Med-
ical University", Chernivtsi,
Ukraine*

**A REHABILITATION EFFECT OF WATER WITH LOW
SURFACE TENSION ON THE FUNCTIONAL CONDITION OF
THE KIDNEYS**

The aim of the research was to determine the influence of low surface tension water load on the excretory function of kidneys and the urine surface tension compared to induced diuresis by ordinary tap water.

Material and methods of research: In the experiments on 40 white nonlinear male rats weighing 0.16–0.18 kg the effect of low surface tension water load (43 dyn/cm) was studied, which was obtained by treating tap water with coral calcium (Sango Coral, Okinawa, Japan). The excretory function of kidneys was studied under the conditions of water-induced diuresis and low surface tension water loading, for which the fluids in the amount of 5% of body weight were injected into the stomach of rats with the help of a metal probe with further urine collection after 2 hours. Urinary creatinine concentrations were determined based on the reaction with picric acid. Concentrations of sodium and potassium ions were studied by using flame photometry on PFP-1. The concentration of urinary protein was estimated by the method with sulphosalicylic acid. The urine pH as well as the concentrations of titratable acids and ammonia was determined. We calculated the excretion of potassium and sodium ions, protein, titratable acids, ammonia, and ammonium coefficient. The urine surface tension was determined by the Harkinson method of stalagmometric droplet counting, based on the determination of the weight of the droplet which is detached from the capillary due to gravity.

Research results. As a result of the experiments on 40 white nonlinear pubertal male rats with induced diuresis under low surface tension water load (43 dyn/cm) compared to conventional tap water (the surface tension is 73 dyn/cm) a systemic effect was found on inhibition of the surface tension of urine from 75.00 ± 0.000 dynes/cm to 74.05 ± 0.260 dyn/cm ($p < 0.01$), a decrease in the loss of urinary protein from $0/36 \pm 0.0074$ mg/2h·100g to 0.012 ± 0.0024 mg/2h·100g ($p < 0.01$), sodium ions and the presence of significant interdependencies between the urinary surface tension, the concentrations of sodium ions and urinary protein.

Conclusion. The low surface tension water load (43 dyn/cm) compared to the diuresis induced by ordinary tap water (surface

tension 73 of dyn/cm) is characterized by the systemic impact along with the inhibition of the urine surface tension ($p < 0.01$), reduction of urinary protein losses and presence of reliable interdependencies between the urine surface tension, concentrations of sodium ions and urinary protein. Thus, the use of water treated with the Coral-mine preparation may be recommended as a rehabilitation remedy with a view of improving the functional condition of the kidneys both in health and damaged tubules of the nephron.

Keywords: water diuresis, surface tension, coral calcium, protein excretion, multifactor regression analysis.

Corresponding author: antonivalona@ukr.net

Резюме

О. В. Залівська,
А. А. Антонів,
О. В. Каушанська,
Н. Д. Павлюкович,
О. М. Ніка,
ВДНЗ України «Буковинський
державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

РЕАБІЛІТАЦІЙНИЙ ВПЛИВ ВОДИ НИЗЬКОГО ПОВЕРХНЕВОГО НАТЯГУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК

Мета роботи: з'ясувати вплив навантаження водою низького поверхневого натягу на показники екскреторної функції нирок та поверхневий натяг сечі порівняно з індукованим діурезом звичайною водогінною водою.

Матеріал та методи дослідження. В експериментах на 40 самцях білих нелінійних щурів масою 0,16–0,18 кг досліджували вплив навантаження водою низького поверхневого натягу (43 дин/см), яку отримували шляхом обробки водогінної води кораловим кальцієм (корал Санго, о. Окінава, Японія). Екскреторну функцію нирок вивчали за умов водного індукованого діурезу та навантаження водою низького поверхневого натягу, для чого досліджували рідини в кількості 5 % від маси тіла за допомогою металевго зонда вводили щурам у шлунок із подальшим збором сечі впродовж 2 годин. У сечі визначали концентрації креатиніну за реакцією з пікриновою кислотою. Концентрації іонів натрію та калію досліджували методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1. Концентрацію білка в сечі оцінювали за методом із сульфосаліциловою кислотою. Визначали рН сечі, концентрації кислот що титруються, аміаку. Розраховували: екскрецію іонів калію, натрію, білка, кислот що титруються, аміаку, амонійний коефіцієнт. Поверхневий натяг сечі визначали сталагмометричним методом підрахунку крапель за методом Харкінсона, в основі якого лежить визначення ваги краплі, що відривається від капіляра під дією сили тяжіння.

Результати дослідження. Навантаження водою низького поверхневого натягу (43 дин/см) порівняно з діурезом індукованим звичайною водогінною водою (поверхневий натяг 73 дин/см) характеризується системним впливом на пригнічення поверхневого натягу сечі з $75,00 \pm 0,000$ дин/см до $74,05 \pm 0,260$ дин/см ($p < 0.01$) зменшення втрат білка з сечею з $0,36 \pm 0,0074$ мг/2год·100г до $0,012 \pm 0,0024$ мг/2год·100г ($p < 0,01$), іони натрію та наявність значної взаємозалежності між поверхневим натягом сечі, концентраціями іонів натрію та білка в сечі.

Висновок. У дослідях на 40 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях з індукованим діурезом за умов навантаження водою низького поверхневого натягу (43 дин/см) порівняно зі зви-

чайною водогінною водою (поверхневий натяг 73 дин/см) встановлено наявність системного впливу з гальмуванням поверхневого натягу сечі ($p < 0,01$), зменшенням втрат із сечею білка та наявністю достовірних взаємозалежностей між поверхневим натягом сечі, концентраціями іонів натрію та білка сечі. Таким чином, використання води, обробленої препаратом Coral-mine, може бути рекомендовано як реабілітаційний засіб з метою поліпшення функціонального стану нирок як при пошкодженні канальців нефрона, так і при нормальній функції нирок.

Ключові слова: діурез, поверхневий натяг, кораловий кальцій, екскреція білка, багатофакторний регресійний аналіз.

Автор, відповідальний за листування: antonivalona@ukr.net

Introduction

It is known that the surface tension of the water that has been treated with coral calcium (Sango Coral, Okinawa, Japan) decreases from 73 dyn/cm to 43 dyn/cm. The surface tension of intracellular water is also 43 dyn/cm [1, 2, 3]. Expectedly, there arises a question that the body's load with low surface tension water should be energetically favorable for cells, including nephrocytes, the main energy-dependent process of which is the reabsorption of sodium ions [4, 5]. At the same time, the issue of the systemic influence of low surface tension water on the organism and the excretory function of kidneys in intact animals has not been clarified to date [6, 7].

The aim of research. To find out the influence of low surface tension water load on the excretory function of kidneys and the urine surface tension compared to induced diuresis by ordinary tap water.

Material and methods. In the experiments on 40 white nonlinear male rats weighing 0.16–0.18 kg the effect of low surface tension water load (43 dyn/cm) was studied, which was obtained by treating tap water with coral calcium (Sango Coral, Okinawa, Japan). The excretory function of kidneys was studied under the conditions of water-induced diuresis and low surface tension water loading, for which the fluids in the amount of 5% of body weight were injected into the stomach of rats with the help of a metal probe with further urine collection after 2 hours. Urinary creatinine concentrations were determined based on the reaction with picric acid. Concentrations of sodium and potassium ions were studied by using flame photometry on PFP-1. The concentration of urinary protein was

estimated by the method with sulphosalicylic acid. The urine pH as well as the concentrations of titratable acids and ammonia was determined. We calculated the excretion of potassium and sodium ions, protein, titratable acids, ammonia, and ammonium coefficient. The urine surface tension was determined by the Harkinson method of stalagmometric droplet counting, based on the determination of the weight of the droplet which is detached from the capillary due to gravity. The stalagmometer is a calibrated burette with an extension in the middle part with a thick-walled capillary tube with a polished tip. When determining the interfacial tension, the capillary directed downward was placed into a vessel with the fluid under test. When the drop is detached, the weight of the drop P_k is balanced by the force equal to the surface tension multiplied by the length of the capillary circle with the radius r_k , i. e. $P_k = 2 \cdot \pi \cdot r_k \cdot \sigma_x / k_n$, where k_n is the correction factor that takes into account that the detachment of droplets occurs along the radius of the drop waist, which is smaller than the radius of the drop itself. In order not to measure the radius of the capillary r_k , it was excluded by the method of comparison σ_x with the surface tension of the reference liquid σ_0 -water. Therefore, the capillary was first filled up to the mark with distilled water and the number n_0 of droplets produced by water leakage was counted. Then, the capillary was filled with the same volume of the tested liquid and the number of droplets n_x produced in this case was calculated. Thus, $\sigma_x = \sigma_0 \cdot n_0 / n_x$, where $\sigma_0 = 73,05$ dyn/cm, at an ambient temperature of 18°C at the time of the experiment, $n_0 = 36$ droplets [8, 9]. The statistical processing of the data obtained, including multifactor regression analysis, was performed on a computer using Statgrafics, Statistica, and

Excel-2003. All the experiments were carried out in accordance with the rules of work with experimental animals (1977) and the provisions of the Council of Europe Convention on the Protection of Vertebrate Animals used in Experiments and Other Scientific Purposes (18 March 1986).

Research results. The urine surface tension under the conditions of induced diuresis carried out with low surface tension water decreased compared to the load with the ordinary tap water (Fig. 1).

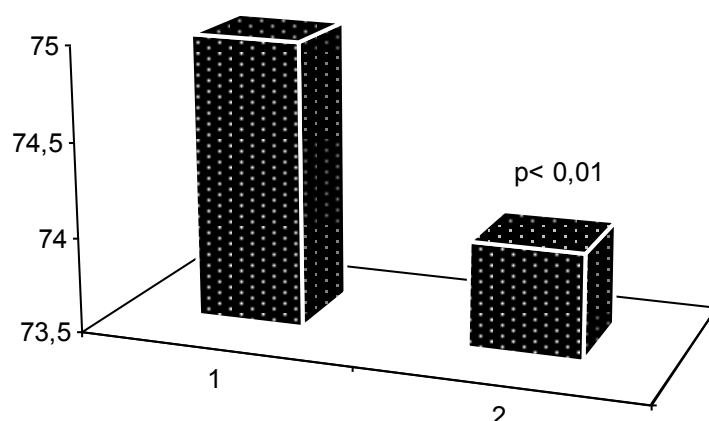


Figure 1 – The urine surface tension (dyn/cm) under water-induced diuresis conducted with tap water (1) and low surface tension water (2) treated with coral calcium (Sango Coral, Okinawa, Japan)

Under experimental conditions, it was revealed that there were no changes in the volume of urination, the concentration of potassium ions in the urine and its excretion; there was a tendency to the

inhibition of the concentration and excretion of sodium ions in the urine, while the concentrations of creatinine and urinary protein and its excretion decreased (Table 1).

Table 1 – The influence of induced diuresis with the water of low surface tension on kidney function in intact rats ($\bar{x} \pm Sx$)

Factors	Tap water load – controls (n=8)	Low surface tension water load (n=8)
Diuresis, ml/2h·100g	2.74±0.230	3.23±0.269
Relative diuresis, %	54.81±4.601	64.70±5.39
The concentration of sodium ions in urine, mM/l	1.52±0.51	0.86±0.229
The excretion of sodium ions, mM/2h·100g	3.97±1.297	2.81±0.783
The concentration of potassium ions in urine, mM/l	56.4±6.48	65.5±10.64
The excretion of potassium ions, mM/2h·100g	149.8±15.04	220.9±48.41
The concentration of creatinine in urine, mM/l	0.89±0.028	0.80±0.028 p<0.05
The concentration of urinary protein, g/l	0.014±0.0033	0.004±0.0006 p<0.01
Protein excretion, mg/ 2h·100g	0.036±0.0074	0.012±0.0024 p<0.01

Notes: p – the probability of differences from the tap water load;
n – the number of observations

The estimation of the acid-regulating function of kidneys under the conditions of induced diuresis carried out by the water with low surface tension in comparison with ordinary tap water revealed no reliable differences (Table 2).

The multifactor regression analysis revealed reliable correlations between the urine surface tension, the concentration of urine sodium ions and concentration of urinary protein under water-induced diuresis with low surface tension water in intact animals (Fig. 2).

Table 2 – The effect of diuresis induced by water with low surface tension on acid-regulating kidney function in intact rats ($\bar{x} \pm Sx$)

Factors	Tap water load - controls (n=8)	Low surface tension water load (n=8)
Urine pH, units	6.4 $\pm$ 0.09	6.3 $\pm$ 0.11
The excretion of titratable acids, mM/2h·100g	28.54 $\pm$ 4.876	29.95 $\pm$ 4.488
The excretion of ammonia, mM/2h·100g	37.59 $\pm$ 4.603	38.12 $\pm$ 7.035
The ammonium coefficient, units	1.44 $\pm$ 0.120	1.27 $\pm$ 0.129
The concentration of hydrogen ions in urine, mM/l	0.46 $\pm$ 0.102	0.61 $\pm$ 0.183
The excretion of hydrogen ions, nM/2h·100g	1.25 $\pm$ 0.296	2.20 $\pm$ 0.856

Note: n – the number of observations

The revealed decrease in the urine surface tension under the conditions of induced diuresis conducted by water with low surface tension compared to the load with ordinary tap water indicates the stability of the structure and the systemic impact of water treated with coral calcium.

Low surface tension water is likely to penetrate cells, including the nephrocytes of the proximal nephron, with lower energy consumption, because its surface tension is such as that of intracellular water. As a result, the energy exchange of nephrocytes in reabsorption of sodium ions and protein in the proximal tubule improves [7]. This leads to a decrease in the loss of urinary protein and causes a tendency to decrease the concentration of sodium ions in the urine. The fact that these processes are caused exactly by exposure to low surface tension water is proved by the multifactor regression analysis of reliable correlated relations between the surface tension of the urine, concentration of sodium ions in the urine and concentration of urinary protein under the conditions of induced diuresis by low surface tension water in intact animals. The decrease in the concentration of creatinine in the urine is caused by

improved energy exchange of cells of the proximal nephron, aimed at greater reabsorption of sodium ions as the main energy-dependent process of kidneys and lower reabsorption of water [4, 5].

Symmetrical clusters of top water treated with the coral-mine preparation reduce the degree of erythrocytic aggregation, improve the microcirculation the delivery of oxygen to the renal tubules and stipulate the insufficiency [10, 11]. As a result of these effects the realization of the chief energy – dependent process of the renal tubules improves – the reabsorption of the sodium and protein ions in the proximal portion of the nephron both in health and in case of a damage of the proximal tubules with corrosive sublimate and 2,4 – dinitrophenol.

Moreover, the protective-rehabilitative effect of absorption in the proximal tubule may precede the form of endocytosis without substantial energy consumption, whereas unstructured water with asymmetric clusters will probably be reabsorbed via a disruption of hydrogen bonds with a subsequent reabsorption of water molecules in the proximal tubule via the channels formed by the protein – aquaporin.

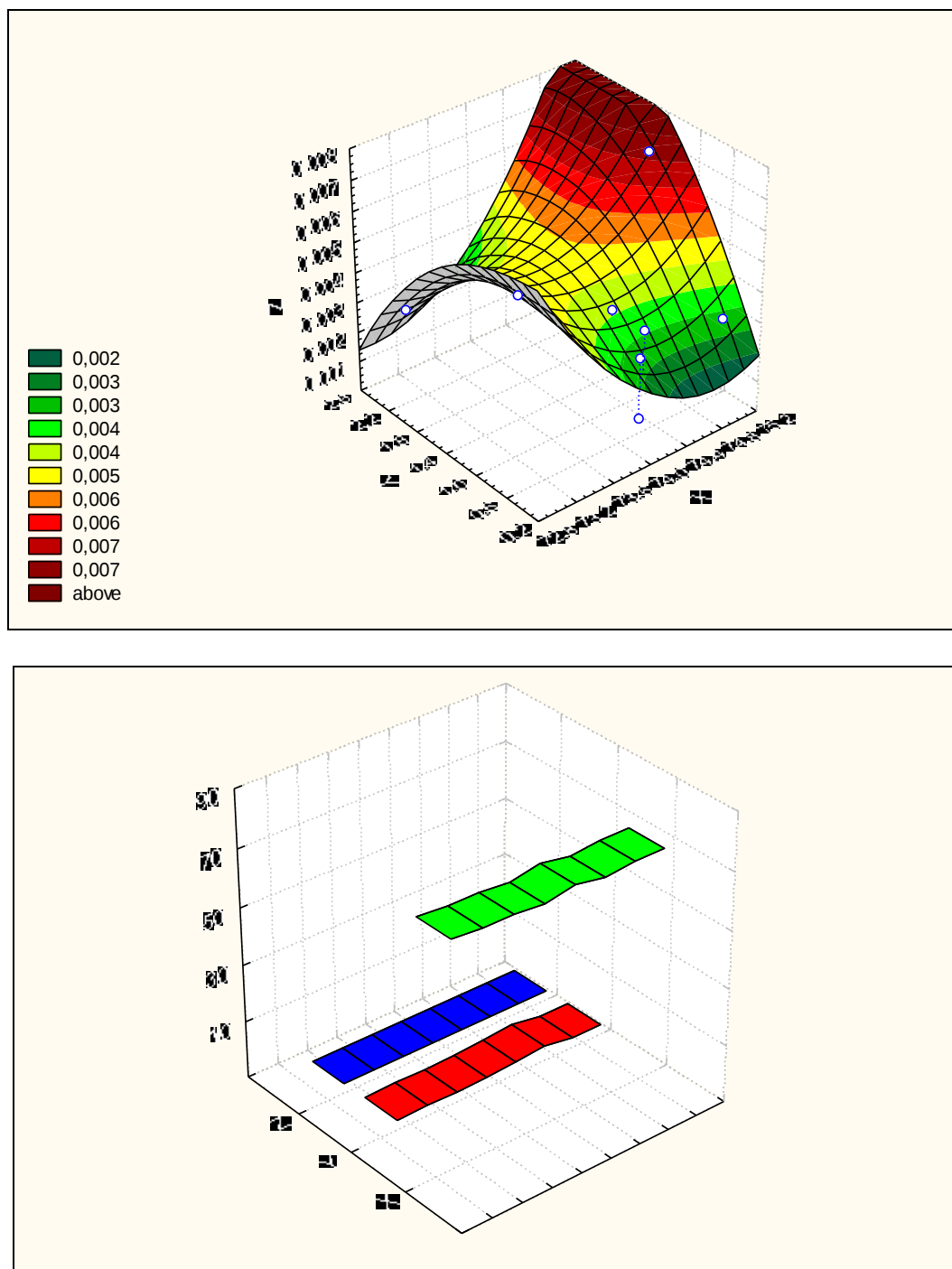


Figure 2 – The expressiveness of reliable correlated connections between the urine surface tension – X (dyn/cm), concentration of urine sodium ions – Y (mM/l) and concentration of urinary protein – Z (g/l) under the conditions of induced diuresis by water with low surface tension in intact animals. The intensity of coloration corresponds to the degree of expressiveness of the correlations

Conclusions

The low surface tension water load (43 dyn/cm) compared to the diuresis induced by ordinary tap water (surface tension 73 of dyn/cm) is characterized by the systemic impact along with the inhibition of the urine surface tension ($p < 0.01$), reduction of urinary protein losses and presence of reliable

interdependencies between the urine surface tension, concentrations of sodium ions and urinary protein. Thus, the use of water treated with the Coral-mine preparation may be recommended as a rehabilitation remedy with a view of improving the functional condition of the kidneys both in health and damaged tubules of the nephron.

References

1. Popkin BM, D'Anci KE, Rosenberg IH. Water, Hydration and Health. *Nutr. Rev.* 2010;68(8):439–458. doi: 10.1111/j.1753-4887.2010.00304.x
2. Castner DG, Ratner BD. Biomedical surface science: Foundations to frontiers. *Surf. Sci.* 2002;500:28–60. doi: 10.1016/S0039-6028(01)01587-4
3. Parent SE, Barua D, Winklbauer R. Mechanics of Fluid-Filled Interstitial Gaps. I. Modeling Gaps in a Compact Tissue. *Biophys J.* 2017 Aug 22; 113(4): 913–922. doi: 10.1016/j.bpj.2017.06.062
4. Carlström M, Wilcox CS, Arendshorst WJ. Renal Autoregulation in Health and Disease. *Physiol. Rev.* 2015;95(2):405–511. doi: 10.1152/physrev.00042.2012
5. Manning ML, Foty RA, Steinberg MS, Schoetz EV. Coaction of intercellular adhesion and cortical tension specifies tissue surface tension. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2010;107(28):12517–12522. doi: 10.1073/pnas.1003743107
6. Fathi-Azarbayjani A, Jouyban A. Surface tension in human pathophysiology and its application as a medical diagnostic tool. *Bioimpacts.* 2015;5(1):29–44. doi: 10.15171/bi.2015.06
7. Pishak VP, Bilookyi VV, Rohovyi YI. *Universalnist ushkozhenia proksymalnoho kanaltsia pry zakhvoriuvanniakh nyrok* [Universality of the proximal tubule damage in kidney disease]. *Klin. ta eksperym. patol.* 2005;4(1):72–76.
8. Naef R, Acree WE. Calculation of the Surface Tension of Ordinary Organic and Ionic Liquids by Means of a Generally Applicable Computer Algorithm Based on the Group-Additivity Method. *Molecules.* 2018;23(5):1224. doi: 10.3390/molecules23051224.
9. Kairaliyeva T, Aksenenko EV, Mucic N, Makievski AV, Fainerman VB, Miller R. Surface Tension and Adsorption Studies by Drop Profile Analysis Tensiometry. *J. Surfactants Deterg.* 2017;20(6):1225–1241. doi: 10.1007/s11743-017-2016-y
10. Agre P, King LS, Yasui M, Guggino WB, Ottersen OP, Fujiyoshi Y, Engel A, Nielsen S. Aquaporin water channels – from atomic structure to clinical medicine. *J. Physiol.* 2002;542(1):3–16. doi: 10.1113/jphysiol.2002.020818
11. Namvar A, Bolhassani A, Khairkhah N, Motevalli F. Physicochemical Properties of Polymers: An Important System to Overcome the Cell Barriers in Gene Transfection. *Peptide Science.* 2015;103(7):363–375. doi: 10.1002/bip.22638

(received 23.01.2021, published online 29.03.2021)

(одержано 23.01.2021, опубліковано 29.03.2021)

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Відомості про авторів/Information about the authors

Залівська Олена Василівна – к-т. мед. наук, асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002.

Антонів Альона Андріївна – док. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002.

Каушанська Олена Вячеславівна – к-т. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002.

Павлюкович Наталія Дмитрівна – к-т. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002.

Ніка Ольга Михайлівна – к-т. мед. наук, асистент кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002.

Abstract

V. H. Psarova¹,
M. M. Kochuieva²,
G. I. Kochuiev²,

¹Sumy State University, Sumy,
Ukraine;

²Kharkiv Medical Academy of
Postgraduate Education, Kharkiv,
Ukraine

PECULIARITIES OF HEMODYNAMIC AND METABOLIC
INDICATORS IN PATIENTS WITH ARTERIAL
HYPERTENSION AND CONCOMITANT OBESITY
DEPENDING ON PLASMA RENIN ACTIVITY

The aim of the research: to evaluate the effect of plasma renin activity on the state of hemodynamic and neurohumoral parameters in obese hypertensive patients.

Materials and Methods: Anthropometric, biochemical, automated methods of immune analysis, spectrophotometric, instrumental, statistical methods were used to examine 200 hypertensive patients with class I–II obesity aged 45–55 years. Patients were divided into two groups depending on plasma renin activity: the first group included 21 patients with low-renin hypertension, the second – 179 patients with high-renin hypertension.

Results: Patients with HRAH had higher blood pressure BP (DBP, $p = 0.004$, SBP and mean blood pressure, $p < 0.001$ for both indicators), higher CIMT bifurcation ($p = 0.003$) and cPWV ($p = 0.023$), larger size of the left ventricle and its MM ($p = 0.039$) compared with patients with LRAH. The HRAH was associated with a more pronounced imbalance of the oxidative stress system – antioxidant protection, higher levels of leptin, total cholesterol and LDL cholesterol. In the absence of differences in glycemic levels, patients with HRAH had significantly higher insulin levels and more pronounced IR, as assessed by the HOMA index. Patients with low plasma renin activity had significantly lower serum aldosterone levels with significantly higher ARR levels than patients with high plasma renin activity.

Conclusions: Features of cardiovascular remodeling and neurohumoral status depending on the phenotype of hypertension in patients with concomitant obesity have been established.

Keywords: arterial hypertension, low-renin hypertension, high-renin hypertension, plasma renin activity, obesity.

Corresponding author: valentinapsareva27@gmail.com

Резюме

**В. Г. Псарьова¹,
М. М. Кочусва²,
Г. І. Кочуєв²,**

¹Сумський державний університет, м. Суми, Україна;

²Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

ОСОБЛИВОСТІ ГЕМОДИНАМІЧНИХ ТА МЕТАБОЛІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ІЗ СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД АКТИВНОСТІ РЕНІНУ В ПЛАЗМІ

Мета роботи полягала в оцінюванні впливу активності реніну плазми на стан гемодинамічних параметрів та метаболічних показників у хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім ожирінням.

Матеріали і методи: Обстежено 200 пацієнтів із артеріальною гіпертензією (АГ) та ожирінням (ОЖ) I–II ступенів. Пацієнти були поділені на дві групи залежно від активності реніну плазми: до першої групи увійшов 21 пацієнт з низькореніною АГ (НРАГ), до другої – 179 пацієнтів з високореніною АГ (ВРАГ). Антропометричні, біохімічні, автоматизовані методи імунного аналізу, спектрофотометричні, інструментальні та статистичні методи використовували при проведенні дослідження.

Результати. Пацієнти з ВРАГ мали вищі рівні АТ (ДАТ, $p = 0,004$, САТ і середній АТ, $p < 0,001$ для обох показників), більші значення показників ТІМ ЗСА на рівні біфуркації ($p = 0,003$) і ШПХ ЗСА ($p = 0,023$), більші розміри лівого шлуночка та ММЛШ ($p = 0,039$) порівняно з пацієнтами із НРАГ. ВРАГ асоціювалася з більш вираженим дисбалансом системи оксидативного стресу – антиоксидантного захисту, вищими рівнями лептину, загального ХС і ХС ЛПНЩ. Пацієнти з ВРАГ мали достовірно вищі рівні інсуліну і більш виражену ІР за відсутності відмінностей щодо рівнів глікемії. Достовірно нижчий рівень сироваткового альдостерону за достовірно більш високого показника АРК встановлено в пацієнтів із НРАГ порівняно із групою пацієнтів з ВРАГ.

Висновки. Встановлено особливості серцево-судинного ремоделювання та нейрогуморального статусу залежно від фенотипу АГ у пацієнтів із супутнім ожирінням.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, низькоренінова АГ, високоренінова АГ, активність реніну плазми, ожиріння.

Автор, відповідальний за листування: valentinapsareva27@gmail.com

Introduction

Hypertension remains one of the few nosologies without a common etiological basis. In most publications on hypertension, you can find formulated with varying degrees of categorical, but unchanging in essence, the statement that the etiology of hypertension (essential arterial hypertension) still remains undisclosed. At the very best, information is given about the multifactorial origin of the disease, followed by a more or less complete list of these factors: genetic predisposition, overweight and obesity, sedentary lifestyle, smoking, diabetes, kidney disease, diet rich in fats and salt. Probably, the list can be extended, but it does not clarify the etiology of hypertension, it is very difficult to assess the causal role of each of these factors in the origin of the disease in a particular

patient with subsequent cardiovascular complications [1–4].

The discovery of forms of arterial hypertension with known mechanisms allows for targeted effective therapy and in some cases to achieve a complete cure. However, the contingent of patients with LRAH belongs to the group of patients with unclear etiology, as its development is associated with polygenic systems and with a significant influence of environmental factors, ethnicity, age, blood pressure, the presence of comorbid pathologies: kidney disease, diabetes, metabolic syndrome [3, 5, 6].

Attempting to understand the essence of this form, attention was paid to aldosterone as one of the most effective factors in the suppression of renin, on the one hand, and the formation of hypertensive

status – on the other hand [4, 7]. As the mechanisms of aldosterone involvement in the pathogenesis of low-renin hypertension deepened, the main genetic and physiological links in the development of various forms and syndromes of LRAH were established. The study of genetic and physiological mechanisms of the low-renin form of arterial hypertension provides an illustrative example of how penetration into the intimate mechanisms of blood pressure regulation in each case allows identifying individual-specific syndromes and establishing the original causes of the disease [8–12]. Progress has obviously been done in revealing the causes and mechanisms of essential hypertension.

Analysis of the forms and manifestations of LRAH gives an example of how you can expand the pool of hypertensive conditions of known etiology and gradually move towards the disclosure of multiple and diverse, but still largely unclear causes of the origin of the essential hypertension [13, 14].

Thus, the study of the activity of such components of RAAS as renin and aldosterone, their evaluation in hypertensive patients depending on the presence and absence of obesity, IR, is an urgent problem that requires detailed study.

The aim of the research: to evaluate the effect of plasma renin activity on the state of hemodynamic and neurohumoral parameters in hypertension patients with concomitant obesity.

Clinical characteristics of patients and research methods. We examined 200 hypertensive patients with class I–II obesity aged 45–55 years. Patients were divided into two groups depending on plasma renin activity: the first group included 21 patients with low-renin hypertension, the second – 179 patients with high-renin hypertension.

Measurements of height, body weight, and BMI calculation formed physical examination of patients. The waist-to-hip ratio was determined due to patients' waist circumference (WC) and hip circumference (HC). Office BP was measured in accordance with the 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of AH [15]. Difference between SBP and DBP evaluated as pulse BP. Average BP was calculated by the formula:

$$\text{Average BP} = 0.42 \times (\text{SBP} - \text{DBP}) + \text{DBP}$$

Morphofunctional properties of the myocardium were evaluated during ultrasound examination of the heart in one-dimensional, two-dimensional and Doppler modes by conventional methods. The volumes of left and right atria (LAV and RAV, respectively), end-systolic and end-diastolic diameters (LVESD and LVEDD, respectively) of the

left ventricle (LV), diameters of LA and aorta (LAD and AD, respectively) were evaluated. The ejection fraction (EF) was calculated by the formula:

$$EF = (EDV - ESV) / EDV,$$

where ESV and EDV are the end-systolic and end-diastolic LV volumes, respectively.

The thickness of the posterior wall of the LV and the thickness of the interventricular septum in the systole (TPWs and TIVSs, respectively) and diastole (TPWd and TIVSd, respectively) were measured. The relative wall thickness of the LV (RWT) was calculated by the formula:

$$RWT = (TPWd + TIVSd) / LVEDD$$

The LV myocardial mass index (LVMI) was calculated as the ratio of the LV myocardial mass (LVM) to the surface area of the body (S):

$$LVMI = LVM / S$$

Left ventricular diastolic function was evaluated by pulmonary artery blood flow and transmitral diastolic blood flow in pulsed Doppler with the determination of the following parameters: maximum early LV filling rate in spectral mode (E), maximum late (atrial) filling speed (A), ratio of maximal rates of early and late filling of LV at spectral mode (E/A), time of isovolumic relaxation of LV (IVRT), time of deceleration early diastolic flow rate (DT), maximum early LV filling rate at tissue mode (e'), mean pulmonary artery pressure (AP) by Kitabatake, ratio of E and e' (E/e'). For studying endothelial function, the degree of endothelium-dependent vasodilation (EDVD) in reactive hyperemia was determined in all patients. Investigations were carried out using a broadband linear transducer 5–12 MHz Doppler color mapping with three readings being taken arteries at 15-min intervals between samples on the left and right brachial arteries, according to the method of Celermajer D. S. (in the modification of the method by Ivanova O. V.) [16, 17]. Normally, the maximum vasodilation of the brachial artery should exceed 10% of the original diameter. Simultaneously, we measured the intima media thickness (CIMT) of the carotid artery (CA, 2 cm proximal to the bifurcation of the common CA). The pulse wave velocity (PWV) in the carotid artery (cPWV) was determined by the W-Track method; determination of the PWV in the abdominal aorta (aPWV) was performed using a phased sensor.

In this study we defined venous blood glucose concentration and insulin levels with standard biochemical methods. The patients were also tested for glucose tolerance. Insulin resistance (IR) was determined using the homeostasis model assessment

index (HOMA-IR). The activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) was evaluated by the levels of aldosterone and plasma renin activity (PRA), as well as by the aldosterone-renin ratio (ARR). Low-renin hypertension was set at < 0.65 ng/ml/h, and high-renin hypertension was set at ≥ 0.65 ng/ml/h. The inflammatory activity was evaluated by the levels of interleukin 6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP). The functional state of adipose tissue was assessed by blood levels of leptin and adiponectin. The intensity of peroxide oxidation of lipids was assessed for indicators of prooxidant activity – the levels of malonic dialdehyde (MDA) and diene conjugates (DC), and the state of the antioxidant protection system – by the total antioxidant activity. Lipid metabolism was assessed by total cholesterol, triglycerides, LDL and HDL cholesterol.

The statistical processing of the obtained data was carried out using the package of statistical software “SPSS 17” (IBM), Microsoft Office Excel-2003. The data are presented as mean values $\pm$ standard deviation. Significance was set at a p value of < 0.05 in all cases.

The study protocol was approved by the Ethics Committee. All participants were informed about the aim of the study and signed a written consent form.

Results and Discussion. Among patients with hypertension and concomitant obesity 89.5% have HRAH, and 10.5%, respectively, LRAH. It was found that BMI in patients with HRAH was higher than in patients with LRAH ($p = 0.000$). In the absence of differences in glycemic levels, patients with HRAH had significantly ($p = 0.000$) higher insulin levels and more pronounced IR, as assessed by the HOMA index (Table 1).

Table 1 – Anthropometric indicators and neurohumoral parameters of obese hypertensive patients with LRAH and HRAH

Indicators	AH + obesity		
	LRAH	HRAH	p
	n = 21	n = 179	
Weight [kg]	92,00 $\pm$ 8,56	101,91 $\pm$ 10,61	0,000
BMI [kg/m ²]	31,46 $\pm$ 1,09	35,20 $\pm$ 2,65	0,000
Waist [cm]	108,71 $\pm$ 7,13	107,51 $\pm$ 7,58	0,491
Hip [cm]	115,43 $\pm$ 10,87	115,96 $\pm$ 8,07	0,786
Waist-to-hip ratio	0,95 $\pm$ 0,11	0,93 $\pm$ 0,11	0,514
Total cholesterol [mmol/L]	5,84 $\pm$ 0,46	6,11 $\pm$ 0,47	0,016
Triglycerides [mmol/L]	1,89 $\pm$ 0,32	2,01 $\pm$ 0,39	0,189
LDL cholesterol [mmol/L]	4,05 $\pm$ 0,56	4,89 $\pm$ 0,54	0,000
HDL cholesterol, [mmol/L]	0,99 $\pm$ 0,04	1,00 $\pm$ 0,10	0,556
Blood glucose [mmol/L]	4,93 $\pm$ 0,27	5,07 $\pm$ 0,50	0,206
Insulin [μ U/mL]	8,67 $\pm$ 0,66	15,78 $\pm$ 5,06	0,000
HOMA-IR	1,90 $\pm$ 0,12	3,58 $\pm$ 1,28	0,000
HbA1c (%)	5,19 $\pm$ 0,24	5,29 $\pm$ 0,52	0,357
Overall antioxidant protection [mmol/L]	1,13 $\pm$ 0,06	1,05 $\pm$ 0,06	0,000
MDA [nmol/mL]	32,52 $\pm$ 3,59	36,01 $\pm$ 3,28	0,000
DC [nmol/mL]	30,06 $\pm$ 1,88	32,12 $\pm$ 3,42	0,008
IL-6 [pg/mL]	137,57 $\pm$ 8,73	138,58 $\pm$ 8,19	0,596
CRP [mg/L]	7,50 $\pm$ 1,07	7,51 $\pm$ 1,18	0,991
Aldosteron [ng/dl]	11,94 $\pm$ 1,98	17,49 $\pm$ 2,11	0,000
PRA, ng/ml/hour	0,55 $\pm$ 0,06	2,63 $\pm$ 0,48	0,000
ARR	21,83 $\pm$ 3,65	6,92 $\pm$ 1,79	0,000
Adiponectin [ng/mL]	6,44 $\pm$ 0,11	6,49 $\pm$ 0,47	0,086
Leptin [ng/mL]	12,22 $\pm$ 1,06	15,40 $\pm$ 2,43	0,000

BMI – body mass index; ARR – aldosterone-renin ratio; CRP – C-reactive protein; DC – diene conjugates; MDA – malonic dialdehyde; HbA1c – glycated hemoglobin; HDL – high density lipoprotein; LDL – low-density lipoprotein; IL-6 – interleukin 6; HOMA-IR – Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

Table 2 – Hemodynamic parameters of obese hypertensive patients with LRAH and HRAH

Indicators	AH + obesity		
	LRAH	HRAH	p
	n = 21	n = 179	
SBP [mm Hg]	171.44 ± 4.48	175.24 ± 2.98	0.000
DBP [mm Hg]	101.25 ± 3.00	103.24 ± 2.98	0.004
Heart rate [bpm]	72.60 ± 1.92	72.71 ± 1.52	0.511
Pulse BP [mm Hg]	70.20 ± 4.00	72.00 ± 4.14	0.053
Average BP [mm Hg]	130.73 ± 3.12	133.48 ± 2.17	0.000
CIMT [mm]	0.90 ± 0.07	0.91 ± 0.09	0.401
CIMT bifurcation [mm]	1.27 ± 0.13	1.37 ± 0.15	0.003
cPWV [m/s]	8.06 ± 1.32	8.62 ± 1.04	0.023
aPWV [m/s]	8.28 ± 0.86	8.51 ± 1.07	0.362
EDVD (%)	7.14 ± 0.96	6.88 ± 1.18	0.340
TIVSd [cm]	1.12 ± 0.14	1.18 ± 0.11	0.050
TIVSs [cm]	1.40 ± 0.18	1.47 ± 0.15	0.045
TPWd [cm]	1.13 ± 0.14	1.19 ± 0.14	0.106
TPWs [cm]	1.49 ± 0.17	1.62 ± 0.36	0.086
LVEDD[cm]	4.74 ± 0.31	4.91 ± 0.34	0.029
LVESD[cm]	3.18 ± 0.11	3.22 ± 0.28	0.503
EDV [mL]	104.95 ± 17.06	114.09 ± 19.11	0.037
ESV [mL]	40.46 ± 3.34	42.17 ± 9.38	0.408
EF (%)	62.85 ± 4.95	63.24 ± 3.00	0.072
LVM [g]	235.60 ± 55.83	267.57 ± 67.79	0.039
LVMi [g/m ²]	115.45 ± 25.98	126.32 ± 31.75	0.133
RWT	0.47 ± 0.06	0.48 ± 0.04	0.500
LAD [mm]	38.60 ± 2.25	38.24 ± 3.32	0.627
AD [mm]	34.30 ± 2.07	32.90 ± 1.34	0.000
Mean pulmonary AP [mm Hg] by Kitabatake	16.10 ± 2.90	16.31 ± 3.26	0.774
RAV [mL]	41.55 ± 4.75	39.16 ± 4.74	0.030
LAV [mL]	49.05 ± 2.93	52.36 ± 5.03	0.004
e' [cm/s]	12.10 ± 2.18	11.42 ± 2.23	0.187
E [cm/s]	71.72 ± 13.18	66.43 ± 9.70	0.024
A [cm/s]	85.54 ± 10.08	77.87 ± 10.65	0.002
E/A	0.83 ± 0.07	0.87 ± 0.16	0.347
DT [s]	0.15 ± 0.08	0.15 ± 0.10	0.931
IVRT [s]	0.14 ± 0.02	0.12 ± 0.02	0.000
E/e'	6.06 ± 1.26	5.96 ± 2.88	0.695

BP – blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; SBP – systolic blood pressure; A – maximum late (atrial) filling speed; AP – artery pressure; DT – time of deceleration early diastolic flow rate; E – filling rate in spectral mode; e – maximum early LV filling rate at tissue mode; E/A – ratio of maximal rates of early and late filling of LV at spectral mode; E/e – ratio of E and e; IVRT – time of isovolumic relaxation of LV; EDVD – endothelium-dependent vasodilatation; EF – ejection fraction; CA – carotid artery; IMT – intima-media thickness; LVM – left ventricular mass; LVMi – left ventricular mass index; PWV – pulse wave velocity (cPWV – carotid artery, aPWV – abdominal aorta); RAV – right atrial volume; LAV – left atrial volume; TIVSd – thickness of the interventricular septum (diastole); TIVSs – thickness of the interventricular septum (systole); TPWd – thickness of the posterior wall of the left ventricle in diastole; TPWs – the thickness of the posterior wall of the left ventricle in systole; LVEDD – end-diastolic diameters; LVESD – end-systolic diameters; EDV – end-diastolic volume; ESD – end-systolic volume; RWT – relative wall thickness; LAD – left atrial diameter; AD – aortic diameter.

A negative cross-link between RAAS activity and insulin signal may be responsible for impaired regulation of carbohydrate metabolism and increased risk of cardiovascular events and mortality. More pronounced IR in HRAH was accompanied by significantly ($p = 0.000$) higher levels of leptin at the specified phenotype of AH, that confirms the association of IR with leptin resistance. At the same time, in the group of hypertensive patients with low renin activity, a lower level of serum aldosterone ($p = 0.000$) was observed at a higher ARR ($p = 0.000$) than in the group with a high PRA (Table 1). These features can be explained by the fact that LRAH in population-based studies shows a bimodal distribution of aldosterone levels, which confirms the existence of two broad categories of LRAH: people with low aldosterone levels and people with normal or high aldosterone, whereas the presence of high levels of renin increases the level of angiotensin II (AT II) and aldosterone, which is one of the main mechanisms of regulation of RAAS activity [1, 18, 19].

In the absence of differences in HDL cholesterol and triglycerides, patients with HRAH had higher levels of total cholesterol ($p = 0.016$) and LDL cholesterol ($p = 0.000$) compared with patients with LRAH (Table 1). The results can be explained by the directed interaction between RAAS and LDL cholesterol activity: on the one hand, increased RAAS activity is confirmed in unstable

atherosclerotic plaques, and on the other hand, increased LDL cholesterol can stimulate RAAS [20]. It is known that blood pressure II stimulates the synthesis and incorporation of cholesterol into the vascular wall, as well as the oxidation of LDL. Moreover, population-based studies suggest that in patients with AH AT II has a stimulating effect on LDL oxidation and their degradation by macrophages [20–22].

Patients with HRAH had higher BP levels than patients with LRAH: the significance of the difference in DBP levels was $p = 0.004$, the significance of the differences between SBP and mean BP $p < 0.001$ for both indicators (Table 1).

The severity of cardiovascular remodeling in obese hypertensive patients was significantly higher in the HRAH presence. Thus, patients with HRAH had significantly higher CIMT bifurcation ($p = 0.003$) and cPWV ($p = 0.023$) compared with patients with LRAH. In addition, in the presence of HRAH, significantly larger sizes of LV and its LVM were noted (Table 2).

More pronounced cardiovascular remodeling in the presence of HRAH was accompanied by a greater imbalance of the oxidative stress system – antioxidant protection in this phenotype AH: the significance of the difference in overall antioxidant protection was $p = 0.000$, and the significance of differences MDA and DC – $p = 0.000$ and $p = 0.008$, respectively (Table 1).

Conclusions

Features of cardiovascular remodeling and neurohumoral status depending on the phenotype of

hypertension in patients with concomitant obesity have been established.

Prospects for future research

Further study of the forms and manifestations of different phenotypes of hypertension and, above all, low-renin hypertension will provide an opportunity to expand the pool of hypertensive conditions with known etiology, a similar picture of the disease and

biochemical and molecular genetic traits and markers. This will expand the possibilities of disclosing multiple and various, completely incomprehensible causes of the origin of essential hypertension.

References

1. Markel AL. Genetika i patofiziologiya nizkoreninovoy arterialnoy gipertonii. [Genetics and pathophysiology of low-renin arterial hypertension]. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2018;22(8):1000-08. DOI: 10.18699/VJ18.443 (RU)
2. Gorini S, Marzolla V, Mammi C, Armani A, Caprio M. Mineralocorticoid Receptor and Aldosterone-Related Biomarkers of End-Organ Damage in Cardiometabolic Disease. *Biomolecules*. 2018;8:96. DOI:10.3390/biom8030096
3. Mishra S, Ingole S, Jain R. Salt sensitivity and its implication in clinical practice. *Indian Heart J*. 2018;70(4):556-564. DOI 10.1016/j.ihj.2017.10.006.

4. Viola A, Monticone S, Burrello J, Buffol F, Lucchiari M, Rabbia F, et al. Renin and Aldosterone Measurements in the Management of Arterial Hypertension. *Horm Metab Res.* 2015 Jun;2015;47:418-26.
5. Sagnella GA. Why is plasma renin activity lower in populations of african origin? *J Hum Hypertens.* 2001;15:17-25.
6. Eljovich F, Weinberger MH, Anderson CAM, Appel LJ, Burszty M, Cook NR, et al. On behalf of the American Heart Association Professional and Public Education Committee of the Council on Hypertension; Council on Genomic and Precision Medicine; and Stroke Council. Salt sensitivity of blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. [published online ahead of print July 21, 2016]. *Hypertension.* DOI 10.1161/HYP.0000000000000047.
7. Freel EM, Connell JMC. Mechanisms of hypertension: the expanding role of aldosterone. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(8):1993-2001. DOI 10.1097/01.ASN.0000132473.50966.14.
8. Rossier BC. Epithelial sodium channel (ENaC) and the control of blood pressure. *Curr Opin Pharmacol.* 2014;15:33-46.
9. Nesterov V, Krueger B, Bertog M, Dahlmann A, Palmisano R, Korbmacher C. In liddle syndrome, epithelial sodium channel is hyperactive mainly in the early part of the aldosterone-sensitive distal nephron. *Hypertension* 2016;67:1256-62.
10. Carvajal CA, Tapia-Castillo A, Valdivia CP, Allende F, Solari S, Lagos CF, et al. Serum cortisol and cortisone as potential biomarkers of partial 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency. *Am J Hypertens.* 2018;31(8):910-918.
11. Fernandes-Rosa FL, Daniil G, Orozco IJ, Göppner C, El Zein R, Jain V, Boulkroun S, et al. A gainoffunction mutation in the CLCN2 chloride channel gene causes primary aldosteronism. *Nat. Genet.* 2018;50:355-361. DOI 10.1038/s41588-018-0053-8.
12. Tetti M, Monticone S, Burrello J, Matarazzo P, Veglio F, Pasini B, et al. Liddle syndrome: review of the literature and description of a new case. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(3):E812. DOI 10.3390/ijms19030812.
13. Markou A, Sertedaki A, Kaltsas G, Androulakis II, Marakaki C, Pappa T, et al. Stress-induced aldosterone hyper-secretion in a substantial subset of patients with essential hypertension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2857-2864. DOI 10.1210/jc.2015-1268.
14. Monticone S, Losano I, Tetti M, Buffolo F, Veglio F, Mulatero P. Diagnostic approach to low-renin hypertension. *Clin Endocrinol.* 2018b;1-12. DOI 10.1111/cen.13741.
15. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041.
16. Celermajer DS, Sorensen KE, Cooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340: 1111–1115.
17. Ivanova OV, Rogoza AN, Balahonova TV, Soboleva GN, Atkov OYu, Karpov YuA. Opredelenie chuvstvitelnosti plechevoy arterii k napryazheniyu sdviga na endoteliy, kak metod otsenki sostoyaniya endoteliy zavisimoy vazodilatatsii s pomoschyu ultrazvuka vyisokogo razresheniya u bolnyih s arterialnoy gipertoniey [Sensitivity of endothelium of the brachial artery to shear stress-method to evaluate endothelial function in patients with hypertension]. *Kardiologiya.* 1998; 3:37– 42 (RU).
18. Baudrand R, Vaidya A. The Low-Renin Hypertension Phenotype: Genetics and the Role of the Mineralocorticoid Receptor. *Internal Journal of Molecular Sciences.* 2018;19:546. DOI:10.3390/ijms19020546
19. Psarova VH. *Molekulyarno-henetychni i neyrohumoral'ni mekhanizmy sertsevo-sudynnoho remodelyuvannya ta yikh korektsiya u khvorykh na esentsial'nu arterial'nu hipertenziyu iz suputnim ozhyrinnyam* [Molecular-genetic and neurohumoral mechanisms of cardiovascular remodeling and their correction in patients with essential arterial hypertension with

- concomitant obesity] Dissertation manuscript – Kharkiv; 2020. 393 p.
20. Stiefel P, Vallejo-Vaz AJ, García Morillo S, Villar J. Role of the Renin-Angiotensin System and Aldosterone on Cardiometabolic Syndrome. *Int J Hypertens.* 2011;2011:685238. DOI: 10.4061/2011/685238
 21. Hannich M, Wallaschofski H, Nauck M, Reincke M, Adolf C, Völzke H, et al. Physiological aldosterone concentrations are associated with alterations of lipid metabolism: observations from the general population. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:4128174.
 22. Pizoń T, Rajzer M, Wojciechowska W, Wach-Pizoń M, Drożdż T, Wróbel K, et al. The relationship between plasma renin activity and serum lipid profiles in patients with primary arterial hypertension. *Journal of the Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2018 Oct-Dec;19(4): 1470320318810022.

(received 11.02.2021, published online 29.03.2021)

(одержано 11.02.2021, опубліковано 29.03.2021)

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

The scientific work is a fragment of the research work of the Department of Tuberculosis, Pulmonology and Family Medicine of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education "Cellular-

molecular and neurohumoral mechanisms of remodeling of target organs, their relationships and correction in patients with combined pathology", state registration number 0117U006894.

Information about the authors

Valentyna H. Psarova, Doctor of Medical Sciences, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Internal Medicine with the Center of the Respiratory Medicine of Sumy State University; Sumy, Ukraine <https://orcid.org/0000-0001-6890-272X>; +380958121386; valentinapsareva27@gmail.com

Maryna M. Kochuieva, Doctor of Medical Sciences, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Tuberculosis, Pulmonology and Family Medicine of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1516-2155>.

Gennadii I. Kochuiev, CMs, Associate Professor at the Department of General Practice-Family Medicine of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1039-7489>.

Abstract

Y. V. Tyravska¹,
O. M. Bondarchuk¹,
N. G. Raksha²,
V. G. Lizogub¹,
O. M. Savchuk²,

¹Bogomolets National Medical
University, Kyiv, Ukraine

²Taras Shevchenko National Uni-
versity of Kyiv, Kyiv, Ukraine

SOME FIBRINOLYTIC PARAMETERS IN CORONARY
ARTERY DISEASE PATIENTS: FOCUS ON UNSTABLE
ANGINA SUBGROUPS

Background and aim. Unstable angina is classified into new-onset, progressive, and angina at rest. Though hemostasis plays a crucial role in the pathogenesis of coronary artery disease, including unstable angina, limited data exist regarding peculiarities of fibrinolytic parameters in the above-mentioned types of unstable angina. Our study aims to investigate if there is a difference in the fibrinolytic state between the groups of patients with new-onset, progressive unstable angina in comparison with stable angina patients depending on medical history data, electrocardiographic and hemodynamic features.

Materials and methods. In our cross-sectional study, we recruited 93 coronary artery disease patients (mean age 62.32 (6.94) years, 41 males (44.1%)). They were divided into 3 groups: stable angina patients (n=22) (control), new-onset unstable angina patients (n=21), and progressive unstable angina patients (n=50). The groups were comparable by baseline characteristics. Blood samples were obtained before treatment onset. The concentrations of tissue plasminogen activator and inhibitor of plasminogen activator (type 1) were measured by the ELISA method. We registered 14 points at the admission department, particularly age, sex, body mass index, smoking, presence of the family history of cardiovascular disorders, ST-segment depression, T-wave variability, arrhythmias, left bundle branch blockage, heart rate, systolic and diastolic blood pressure, Sokolov-Lyon voltage criteria, and unstable angina type (new-onset or progressive). After comparison of fibrinolytic parameters' concentrations among groups under investigation, we defined the main independent predictors among observed 14 parameters to create optimal regression models for assessment of fibrinolytic parameters concentrations.

Results and conclusion. The groups under investigation differ significantly in concentration of tissue plasminogen activator ($P<0.001$) and inhibitor of plasminogen activator (type 1) ($P<0.001$). The tissue plasminogen activator concentration correlated significantly with ST depression ($r=0.344$, $P=0.001$), T wave variability ($r=-0.233$, $P=0.02$), systolic blood pressure ($r=-0.675$, $P<0.001$), diastolic blood pressure ($r=-0.655$, $P<0.001$), heart rate ($r=-0.568$, $P<0.001$) and clinical unstable angina subgroups ($r=-0.706$, $P<0.001$) as well as plasminogen activator inhibitor (type 1) concentration associated with age ($r=-0.560$, $P<0.001$),

body mass index ($r=-0.249$, $P=0.049$), ST-segment depression ($r=0.542$, $P<0.001$), arrhythmia ($r=0.210$, $P=0.03$), systolic blood pressure ($r=0.310$, $P=0.04$), and clinical unstable angina subgroups ($r=-0.406$, $P<0.001$). An optimal regression models for tissue plasminogen activator and its inhibitor assessment included systolic blood pressure, heart rate, unstable angina subgroup ($R^2_{adj.} = 65.0\%$, $P<0.001$) and systolic blood pressure, unstable angina subgroup ($R^2_{adj.} = 42.7\%$, $P<0.001$), respectively. Thus, fibrinolytic state among unstable angina clinical types differs significantly independently on observed baseline clinical, electrocardiographic and hemodynamic parameters. This finding confirms the utility of Braunwald unstable angina classification.

Keywords: tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor type 1, new-onset unstable angina, progressive unstable angina, coronary artery disease.

Corresponding author: yuliya_tyravska@ukr.net

Резюме

Ю. В. Тиравська¹,
О. М. Бондарчук¹,
Н. Г. Ракша²,
В. Г. Лизогуб¹,
О. М. Савчук²,

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

ПОКАЗНИКИ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ СИСТЕМИ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ: ФОКУС НА КЛІНІЧНІ ТИПИ НЕСТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ

Актуальність та мета. Нестабільна стенокардія поділяється на 3 клінічні типи: нестабільна стенокардія, що вперше виникла, прогресуюча та нестабільна стенокардія спокою. Незважаючи на важливість значення гемостазу у патогенезі ішемічної хвороби серця, в т.ч. й нестабільної стенокардії, стан фібринолітичної системи у пацієнтів з різними її клінічними типами недостатньо вивчений. Метою дослідження було визначити концентрації окремих параметрів системи фібринолізу у пацієнтів з нестабільною стенокардією, що вперше виникла, прогресуючою нестабільною стенокардією та стабільною стенокардією та оцінити їх можливі відмінності з урахуванням основних анамнестичних, електрокардіографічних та гемодинамічних показників.

Матеріали і методи. У крос-секційне дослідження включено 93 пацієнти віком 62,32 (6,94) роки, 41 чоловік (44,1 %). Виділено 3 групи: 22 пацієнти зі стабільною стенокардією (контрольна група), 21 пацієнт з нестабільною стенокардією, що вперше виникла, та 50 пацієнтів з прогресуючою нестабільною стенокардією. Групи були співставні за базовими характеристиками. Збір крові проводився до початку лікування. Аналіз концентрації тканинного активатора плазміногену та інгібітору активатора плазміногену першого типу виконувався методом ELISA. При поступленні у пацієнтів реєструвалися 14 показників, а саме: вік, стать, індекс маси тіла, куріння, обтяжений кардіоваскулярний анамнез, депресія сегмента ST, варіабельність зубця T, аритмії, блокада лівої ніжки пучка Гіса, частота серцевих скорочень, систолічний та діастолічний артеріальний тиск, критерій Соколова-Лайона та клінічний тип нестабільної стенокардії. Після порівняння концентрацій фібринолітичних показників у досліджених групах було визначено основні незалежні предиктори з-поміж досліджених 14 з метою побудови оптимальних регресійних моделей для розрахунку досліджених показників фібринолізу.

Результати та висновок. Концентрації тканинного активатора плазміногену та його інгібітору статистично значущо відрізнялися у

групах стабільної стенокардії, нестабільної стенокардії, що вперше виникла, та прогресуючої ($P = 0,001$ та $P < 0,001$, відповідно). Зафіксовано лінійний взаємозв'язок між тканинним активатором плазміногену і систолічним артеріальним тиском ($r = -0,675$, $P < 0,001$), діастолічним артеріальним тиском ($r = -0,655$, $P < 0,001$), інверсією зубця Т ($r = -0,233$, $P = 0,02$), депресією сегмента ST ($r = 0,344$, $P = 0,001$), частотою серцевих скорочень ($r = -0,568$, $P < 0,001$) та клінічним типом нестабільної стенокардії ($r = -0,706$, $P < 0,001$), а також концентрацією інгібітору активатора плазміногену (тип 1) та віком ($r = -0,560$, $P < 0,001$), індексом маси тіла ($r = -0,249$, $P = 0,049$), депресією сегмента ST ($r = 0,542$, $P < 0,001$), аритміями ($r = 0,210$, $P = 0,03$), систолічним артеріальним тиском ($r = 0,310$, $P = 0,04$) і клінічним типом нестабільної стенокардії ($r = -0,406$, $P < 0,001$). Оптимальні регресійні моделі для розрахунку тканинного активатора плазміногену та його інгібітору включали систолічний артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, клінічний тип нестабільної стенокардії ($R^2_{adj.} = 65,0\%$, $P < 0,001$) і систолічний артеріальний тиск, клінічний тип нестабільної стенокардії ($R^2_{adj.} = 42,7\%$, $P < 0,001$), відповідно. Таким чином, виявлені відмінності концентрацій досліджених параметрів системи фібринолізу між клінічними типами нестабільної стенокардії, що не залежать від низки анамнестичних, електрокардіографічних та гемодинамічних показників, свідчать на користь доцільності врахування типу нестабільної стенокардії при оцінці стану пацієнта.

Ключові слова: тканинний активатор плазміногену, інгібітор активатора плазміногену тип 1, нестабільна стенокардія, що вперше виникла, прогресуюча нестабільна стенокардія, ішемічна хвороба серця.

Автор, відповідальний за листування: yuliya_tyravska@ukr.net

Introduction

Coronary artery disease (CAD) has been passing the long history of evolution from ancient times [1] until now [2]. Though enormous research has been dedicated to this disorder, it ranks first among death causes worldwide [3] with the highest prevalence in Central and Eastern Europe [4].

According to up-to-date classification, this condition is divided into acute coronary syndrome with subgroups (myocardial infarction and unstable angina (UA)) and chronic coronary syndrome including stable angina (SA). Pathogenetic mechanisms, clinical features, diagnostic procedures and management approaches have proved high expedience of such classification [5–6].

Yet, UA is still being remained an ominous condition [7] despite progress in decision making in diagnostic [8] and management [9, 10, 11]. It should be pointed out that only in 1989 Braunwald E. proposed the detailed UA classification by severity and clinical circumstances in which UA occurs [12]. Notably, the latter is used nowadays [13]. However,

mainly 3 subgroups of UA by clinical circumstances are generally accepted and widely used, namely new-onset UA (NUA), progressive UA (PUA), and UA at rest [6]. Surprisingly, the difference between UA subgroups seems to be underinvestigated.

Undoubtedly, hemostasis plays a critical role in the occurrence and progression of CAD [14, 15], which is a pathologic process of coronary arteries narrowing commonly caused by the progression of atherosclerosis with further accumulation of deposits in the vessels walls [2]. It is clearly defined that well-balanced functioning of the fibrinolytic system provides clots dissolution and maintains vascular patency [16]. Tissue plasminogen activator (tPA) and its inhibitor (PAI-1) which are counterparts of the fibrinolytic system are mainly synthesized and secreted by endotheliocytes [16]. Consequently, the concentrations of both substances depend drastically on the endothelium state.

While analyzing enormous trials regarding CAD we have faced heterogeneity in the populations studied and a lack of data regarding peculiarities of the fibrinolytic parameters in UA subgroups. Though

the influence of multiple factors on tPA and PAI-1 is precisely investigated nothing was mentioned about differences in fibrinolytic system state among clinical types of UA, namely NUA and PUA.

Accordingly, our study aimed to compare concentrations of tPA and PAI-1 in CAD subgroups. Special attention was paid to UA subgroups, particularly NUA and PUA. Herein, we also reported analytical considerations if it is important to take into account the clinical type of UA.

Materials and methods

Research design

We observed 89 UA patients and 22 outpatients with SA.

The research was conducted according to the Declaration of Helsinki and approved by the institutional Research Ethics Committee. All patients gave written consent to participate in the study.

We included states with significant influence on the hemostatic system into the list of exclusion criteria: severe renal or hepatic disorders, hematological and endocrinological diseases, the history of malignancy, traumas or bleedings within 6 months, active infection, some cardiovascular diseases (the history of stroke, myocardial infarction, stroke, heart defects, cardiomyopathies, non-ischemic myocardial injuries, persistent form of atrial fibrillation / atrial flutter, heart failure IIB-III), exacerbation of chronic diseases.

All patients had a history taken, physical examination, electrocardiogram (ECG) at rest, quantitative troponin I testing to make a provisional diagnosis. We collected blood samples for analyzing tPA and PAI-1 concentrations before treatment onset.

Generally, 14 points were mandatory registered at the admission department, particularly age, sex, body mass index (BMI), smoking, presence of the family history of cardiovascular disorders (CVD), ST-segment depression, T-wave variability, arrhythmias, left bundle branch blockage (LBBB), heart rate (HR), systolic and diastolic blood pressure (BP) (SBP and DBP), Sokolov-Lyon voltage criteria (SLC), and UA subgroup (NUA or PUA). We analyzed such a set of criteria as it may be easily collected by the physician at the admission department.

Blood samples for routine analysis checking were taken on the next day after admission according to the schedule of the clinic. This set of analyses consisted of complete blood count, fasting

glucose, creatinine, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), lipidogram. We performed echocardiography within 2 days of hospitalization. Consequently, some patients were excluded from the study only after a more detailed examination and follow-up period.

Population

Finally, 93 patients with CAD were consecutively enrolled in this study. They were classified into one of 3 groups: patients with SA (n=22) (control group), PUA (n=50), and NUA (n=21). We used the guidelines criteria to confirm the diagnosis of each subject [5, 6].

Clinical data

We collected data about the clinical state of patients such as the history of CVD and other disorders, previous history of hospitalizations, any medications used in 6 months before the survey by the usage of standardized documentary confirmation, symptoms while admission, results of physical examination.

Blood analysis

On the day of admission, whole blood samples were drawn by venipuncture in sodium citrate (38 g/l at the ratio of 9:1 v/v) and centrifuged for 40 minutes at 900 g. Plasma samples were stored refrigerated at -80° C until use. The tPA and PAI-1 concentrations were done by ELISA immune assays with primary and secondary antibodies from Santa Crus Biotechnology, CA, USA following instructions.

The routine analyses were performed by the local laboratory of the hospital. This set of analyses consisted of complete blood count, fasting glucose, creatinine, ALT, AST, lipidogram (total cholesterol, triglycerides, low-density lipoproteins cholesterol, high-density lipoproteins cholesterol) according to the standard protocol. All laboratory equipment has been calibrated. Subjects were instructed to fast for 12 h before the screening. We used the CKD-EPI formula to assess the glomerular filtration rate. BMI was calculated according to the standard formula and measured in kilograms per square meter. Troponin I was checked by chemiluminescent immunoassay with reference ranges less than 57.27 pg/ml and 36.99 pg/ml for males and females, respectively.

Instrumental procedures

We registered 12-lead ECG at rest at a speed of the tape 25 mm/s. We paid attention to ischemic signs (horizontal or downsloping ST-segment depression ≥ 1.5 mm in precordial leads/ ≥ 1 mm in

limb leads or its elevation ≥ 2 mm in precordial leads/ limb leads, T-wave variability, new-onset left bundle branch block) and arrhythmias, namely episodes of atrial fibrillation or supraventricular tachycardia, premature ventricular beats. HR was registered. The Sokolov-Lyon index of left ventricular (LV) hypertrophy was assessed as the voltage amplitude sum $S_{V1} + \max(R_{V5} \text{ or } R_{V6})$. ECG Sokolov-Lyon sign was positive if the above-mentioned sum was ≥ 35 mV.

BP of patients was measured three times at admission with standardized electronic instruments. We confirmed the diagnosis of arterial hypertension (AH) if the patient had an AH history or prescription of antihypertensive medications regularly.

One sonologist conducted two-dimensional transthoracic echocardiography according to the current scanning guidelines.

Data analysis

Data were analyzed using SPSS (version 22, IBM Corp, USA). The distribution was checked by the Kolmogorov-Smirnov test. Data were expressed as absolute numbers (percentage) for nominal variables and mean (SD) or median (IQR) for continuous variables.

Differences between the two groups were checked with the Mann-Whitney U-test. We used the Kruskal-Wallis H test or χ^2 test/ Fisher's

Exact Test for 2×3 tables for continuous or nominal variables respectively to examine differences between 3 groups. To provide a post hoc analysis we operated with a Mann-Whitney U-test or post hoc χ^2 or Fisher test with Bonferroni-Holm correction depending on the type of variables. The correlation between clinical variables was examined with the use of Pearson or Spearman correlation depending on the type of variables.

We used multiple linear regression to find out the most important independent parameters among 14 defined ones, to construct two models for indirect assessment of observed fibrinolytic factors. Also, we checked if a physician at the admission department should take such independent parameter as UA type into account. Of note, all criteria for appropriate multiple regression analysis usage were fulfilled. P values < 0.05 were considered to indicate statistical significance.

Results

The mean (SD) age of the entire cohort was 62.32 (6.94) years, 41 males (44.1%), 13 current smokers (13.9%), 78 patients suffered from AH (83.8%), 32 patients had family CVD history (34.4%). The mean (SD) BMI was 29.25 (4.34) kg/m^2 .

Table 1 – Baseline characteristics of observed patients' groups

Parameter	SA, n = 22	PUA, n = 50	NUA, n = 21	P
Age, years	62.5 (58.0-69.0)	67.0 (60.0-69.0)	66.0 (55.0-67.0)	0.22
Males, abs. no. (%)	11 (50.0)	16 (32.0)*	14 (66.7)	0.03
BMI, kg/m^2	28.6 (26.2-31.9)	31.6 (25.7-34.1)	25.0 (24.6-36.0)	0.52
Smokers, abs. no. (%)	0 [†]	7 (14.0)	6 (28.6)	0.02
Family CVD history, abs. no. (%)	10 (45.5)	17 (34.0)	6 (28.6)	0.48
ST segment depression, abs.no. (%)	2 (9.1) [#]	27 (54.0)	16 (76.2)	<0.001
T wave variability, abs. no. (%)	4 (18.2) [†]	18 (36.0)	12 (57.1)	0.03
LBBB, abs. no. (%)	1 (4.5)	11 (22.0)	0	0.047
Arrhythmia, abs. no. (%)	10 (45.5)	30 (60.0)	9 (42.9)	0.29
SBP, mm Hg	140.0 (122.5-165.0) [†]	150.0 (129.5-170.0)*	169.0 (162.0-176.0)	0.005
DBP, mm Hg	80.0 (74.5-98.0) [†]	92.0 (84.0-98.5)*	98.0 (93.5-104.5)	<0.001
HR, beats/min.	73.0 (70.0-80.5) [†]	81.0 (73.0-92.0)	84.0 (78.0-111.0)	0.02
SLC, mm	22.0 (14.0-26.5)	24.0 (21.0-25.0)	21.0 (17.0-34.0)	0.71

Notes: abs. no. – absolute number, BMI – body mass index, CVD – cardiovascular disease, LBBB – left bundle branch blockage, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, HR – heart rate, SLC – Sokolov-Lyon criteria, SA – stable angina, PUA – progressive unstable angina, NUA – new-onset unstable angina, P – probability, * – significant difference between Groups NUA and PUA after post-hoc analysis, # – significant difference between Groups PUA and SA after post-hoc analysis, [†] – significant difference between Groups NUA and SA after post-hoc analysis

We presented the baseline patients' characteristics in Table 1. No difference was registered among the groups regarding age, BMI, family CVD history, arrhythmia, SLC. Females prevailed in PUA group because of the relatively higher frequency of males with MI history in contrast to the NUA group. Although a significant difference in AH comorbidity was registered between SA and UA (19 patients (86.4%) versus 68 patients (95.7%), $P=0.03$), UA subgroups were comparable regarding AH history ($P=0.09$) and signs of heart remodeling. Remarkably, the highest BP was registered in NUA patients, while HR in patients of both UA groups exceeded the one in patients with SA.

ECG at rest findings were typical of the established diagnosis. No difference was registered in the frequency of arrhythmias between groups, including ventricular premature beats, paroxysms of atrial fibrillation and supraventricular tachycardia

($P=0.29$). We do not assess the longevity of AH history in patients. To diminish this limitation we compared SLC which may indirectly indicate the AH history duration.

In this article, the results of echocardiography and above-mentioned laboratory tests are not presented. However, we highlight that all exclusion criteria were fulfilled.

The concentrations of tPA and PAI-1 among CAD subgroups are demonstrated in Figure 1 and Figure 2. A significant difference in tPA concentration was found between all observed subgroups ($P=0.001$). In contrast, while PAI-1 concentrations between PUA and NUA differ drastically ($P=0.001$), the concentrations of this factor in PUA and SA patients were comparable ($P=0.07$). In general, the PUA patients were characterized by remarkably increased levels of both fibrinolytic factors comparing with the NUA group ($P=0.001$ and $P<0.001$, respectively).

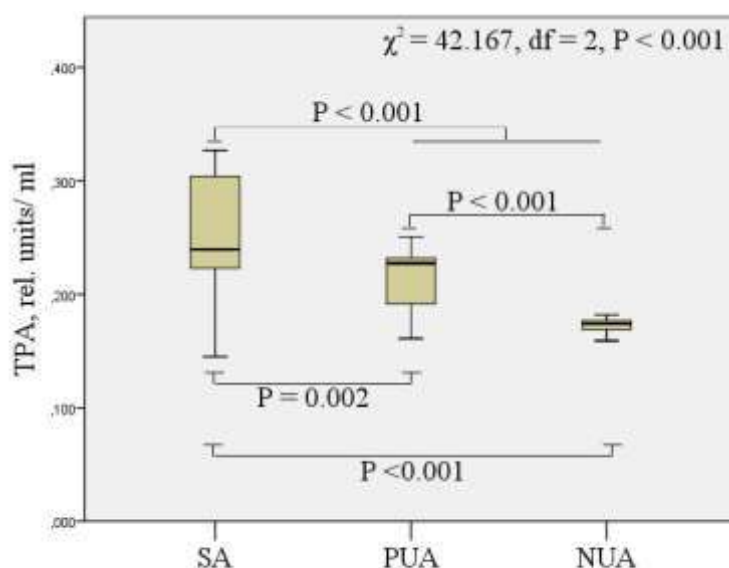


Figure 1 – TPA concentration among observed groups of CAD patients

Notes: TPA – tissue plasminogen activator, SA – stable angina, PUA – progressive unstable angina, NUA – new-onset unstable angina, P – probability, χ^2 – chi-squared, df – degrees of freedom

Additionally, we decided to assess the importance of gathered at admission department parameters for assessment of fibrinolytic potential in patients with UA and check if there is a utility in taking into consideration the UA type.

For this purpose firstly, we checked the correlation between tPA, PAI-1 and 14 independent factors. As it is shown in Table 2, tPA concentration correlated with ST-segment depression, T-wave variability, SBP, DBP, HR. The correlations between PAI-1 concentration and

age, BMI, ST-segment depression, arrhythmia, SBP were found out. Of note, the correlation of very high statistical significance was registered between both fibrinolytic factors and UA type, particularly the strong one between tPA and UA type, and the correlation of moderate strength was detected between PAI-1 concentration and UA type. For appropriate interpretation of results, it should be mentioned that NUA was encoded as 1 and PUA – 0.

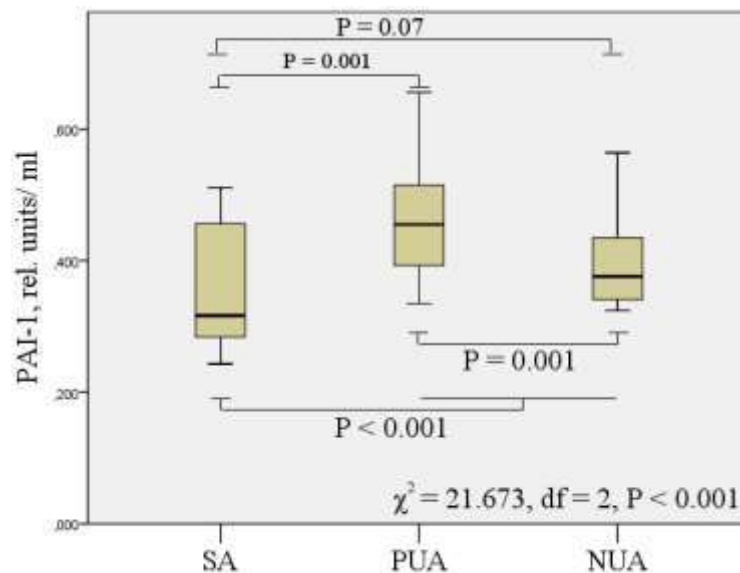


Figure 2 – PAI-1 concentration among observed groups of CAD patients

Notes: PAI-1 – plasminogen activator inhibitor (type 1), SA – stable angina, PUA – progressive unstable angina, NUA – new-onset unstable angina, P – probability, χ^2 – chi-squared, df – degrees of freedom

Secondly, we selected all independent parameters correlated with observed fibrinolytic factors and built 2 regression models for tPA and PAI-1. Model 1 included all selected independent parameters without UA type, while Model 2 – with UA type as an independent predictor. As it is presented in Table 3, the optimal Model 1 for tPA

included two independent factors, namely SBP and HR, while only one independent predictor out of 13 was selected for PAI-1 prediction. The models with other predictors were inappropriate as not all criteria for the linear regression model were fulfilled. Both models showed low predictive ability.

Table 2 – Correlation between hemostatic factors and parameters collected immediately at admission department in UA patients

Parameter	TPA, r (P)	PAI-1, r (P)
Age, years	0.121 (0.28)	-0.560 (< 0.001)
Sex, abs. no.	-0.011 (0.91)	0.052 (0.61)
BMI, kg/ m2	-0.09 (0.44)	-0.249 (0.049)
Smokers, abs. no.	-0.178 (0.09)	0.097 (0.34)
Family CVD history, abs. no.	-0.045 (0.66)	0.085 (0.41)
ST segment depression, abs. no.	0.344 (0.001)	0.542 (< 0.001)
T wave variability, abs. no.	-0.233 (0.02)	-0.053 (0.61)
LBBB, abs. no.	0.009 (0.93)	-0.052 (0.61)
Arrhythmia, abs. no.	-0.022 (0.82)	0.210 (0.03)
SBP, mm Hg	-0.675 (< 0.001)	0.310 (0.04)
DBP, mm Hg	-0.655 (< 0.001)	0.108 (0.51)
HR, beats/ min.	-0.568 (< 0.001)	0.005 (0.97)
Sokolov-Lyon index, mm	-0.066 (0.64)	-0.027 (0.85)
Clinical type of UA (NUA vs PUA)	-0.706 (< 0.001)	-0.406 (< 0.001)

Notes: such points of data as male, smoker, positive family CVD history, presence of ST segment depression, T wave variability, LBBB, arrhythmia at admission (Lawn 2 and higher grade, paroxysm of supraventricular tachycardia or atrial fibrillation), NUA were encoded as “1”, other points – “0”; abs. no. – absolute number, BMI – body mass index, CVD – cardiovascular disease, LBBB – left bundle branch blockage, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, HR – heart rate, UA – unstable angina, NUA – new-onset unstable angina, PUA – progressive unstable angina, TPA – tissue plasminogen activator, PAI-1 – plasminogen activator inhibitor (type 1), r – regression coefficient, P – probability

Table 3 – Linear regression Model 1

Predictor independent	dependent	TPA			PAI-1		
		β	P	VIF	β	P	VIF
Age, years		-			-0.048	0.75	1.734
Sex, abs. no.		-			-		
BMI, kg/ m ²		-			-0.199	0.75	1.876
ST segment depression, abs. no.		0.012	0.906	1.001	-0.114	0.45	2.300
T wave variability, abs. no.		-0.070	0.521	1.241	-0.262	0.07	1.200
Arrhythmia, abs. no.		-			-0.117	0.47	1.208
SBP, mm Hg		-0.525	< 0.001	1.318	0.469	0.003	1.000
DBP, mm Hg		-			-		
HR, beats/ min.		-0.325	0.014	1.318	-		
		$R^2_{adj.} = 51.4\%, P < 0.001$			$R^2_{adj.} = 19.9\%, P = 0.003$		

Notes: abs. no. – absolute number, BMI – body mass index, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, HR – heart rate, TPA – tissue plasminogen activator, PAI-1 – plasminogen activator inhibitor (type 1), β – standardized regression coefficient, VIF – variance inflation factor, P – probability, $R^2_{adj.}$ – adjusted coefficient of determination

It is demonstrated in Table 4, that taking into consideration the factor of UA clinical type increased the value of models for tPA and PAI-1

assessment by 13.8% and 23.1%, respectively ($P < 0.001$ for both).

Table 4 – Linear regression Model 2

Predictor independent	dependent	TPA			PAI-1		
		β	P	VIF	β	P	VIF
Systolic blood pressure, mm Hg		-0.404	< 0.001	1.318	0.596	< 0.001	1.226
Heart rate, beats/ min.		-0.183	0.016	1.318	-		
Unstable angina subgroup (NUA vs PUA)		-0.435	< 0.001	1.365	0.664	< 0.001	1.226
		$R^2_{adj.} = 65.0\%, P < 0.001,$ $R^2_{change} = 13.8$			$R^2_{adj.} = 42.7\%, P < 0.001,$ $R^2_{change} = 23.1\%$		

Notes: TPA – tissue plasminogen activator, PAI-1 – plasminogen activator inhibitor (type 1), β – standardized regression coefficient, VIF – variance inflation factor, P – probability, R^2 – coefficient of determination, $R^2_{adj.}$ – adjusted coefficient of determination, NUA – new-onset unstable angina, PUA – progressive unstable angina, NUA was encoded as “1”, PUA – “0”

Discussion

Enormous studies are devoted to the role of fibrinolytic system parameters, namely tPA and PAI-1, in patients with CAD [17, 18, 19]. However, the peculiarities of clinical types of UA regarding fibrinolytic system state are underinvestigated.

PAI-1 as a classical pro-inflammatory adipocytokine associated with CAD is used for the diagnosis and risk assessment in CAD patients [20]. Additionally, PAI contributes to the formation of atherosclerotic plaques [21]. The tPA concentration is connected tightly with inflammation and endothelial cell damage [22]. In our study, while the PAI-1 concentration was statistically significantly higher in UA in comparison with SA, the tPA concentration was lower. This trend demonstrates the increase in thrombogenic potency in UA patients, which indicates the increased risk in

major adverse cardiac events [18] and is corresponding with previous studies [23]. Also, the concentrations of both observed biomarkers were higher in patients with PUA in comparison with NUA ($P < 0.001$). Such finding may be connected with a longer duration of endothelium damaged by the atherosclerotic process in PUA patients. Moreover, it seems that fibrinolytic potency in NUA patients is lower than in the PUA group leading to a higher coagulability of blood plasma in the former group.

In our study, the strongest association was registered between fibrinolytic factors and hemodynamic parameters (BP, HR). This data confirms the statement that close relationships exist between the vascular wall and blood components controlling blood flow and hemostasis, including the fibrinolytic system [24]. We suspect it is due to

both-sided interaction. On the one hand, wall shear stress modulates vascular remodeling, including expression of some genes [25], and platelets activation [26]. On the other hand, fibrinolytic markers are also characterized by influence on hemodynamic. Thus, in the experimental study of Heyman et al., it was shown that tPA infusions cause progressive fall in BP as it is characterized by a pro-vasodilatory effect, while vasoconstriction is typical of PAI-1 [25]. However, it depends on the baseline condition of the organism as Liu et al. demonstrated a negative association between SBP and PAI-1 in dialysis patients [27].

Though Braunwald E. calls in question the necessity of this diagnosis [28], new facts have been revealed regarding supporting of it. Jia et al. have demonstrated that Braunwald A, B, C groups are independently associated with death, myocardial infarction, and in-stent thrombosis [13]. In our study, we have shown that clinical types of UA influence independently from other observed factors on fibrinolytic parameters (tPA and PAI-1).

Conclusions

Concentrations of fibrinolytic factors differ significantly among the groups of patients with different UA clinical types independently on observed baseline clinical, electrocardiographic and hemodynamic parameters. This data call for

Prospects for future research

It looks worthy to analyze the extent of other parameters' influence (e.g. complete blood count and biochemical tests, structural peculiarities of the

This finding may be among the possible explanations of Braunwald classification's usefulness and its correspondence with UA outcomes.

Our study has some limitations, particularly AH comorbidity. However, all recruited subjects had an AH history with antihypertensive medications prescription. Moreover, no significant difference in interventricular septum thickness was registered. We may suspect a relatively similar tie of AH history. Additionally, patients had different histories of medications intake. Some of them may influence on parameters under the question.

A strong feature of our study was the comparison of fibrinolytic parameters among subgroups of UA (NUA vs PUA) and control group (SA). Unfortunately, no patients with UA at rest were observed. It is connected with population specificity, particularly age, comorbidity. Also, we tried to exclude the vast majority of conditions with evident impact on investigated parameters or make the groups comparable by such conditions.

further investigation in hemostasis among clinical types of UA which may elucidate additional information regarding pathogenetic peculiarities among CAD course.

heart) on the difference between fibrinolytic factors' concentrations among the patients with different UA clinical types.

References

1. Hajar R. Coronary Heart Disease: From Mummies to 21st Century. *Heart Views*. 2017;18(2):68-74. doi: 10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEW_S_57_17
2. Brown RA, Shantsila E, Varma C, Lip GY. Current Understanding of Atherogenesis. *Am J Med*. 2017;130(3):268-282. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.10.022
3. Nowbar AN, Gitto M, Howard GP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality from ischemic heart disease. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2019;12(6). Retrieved from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375>
4. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020;12(7):e9349. Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32742886/> doi: 10.7759/cureus.9349
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary

- syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425
6. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2020;ehaa575. Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860058/> doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575
 7. Manning P, Awtry EH. Unstable Angina: Presentation, Diagnosis, and Management. *Encyclopedia of Cardiovascular Research and Medicine*. 2018:606-615. Retrieved from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128096574997503?via%3Dihub> doi: 10.1016/B978-0-12-809657-4.99750-3
 8. Andrews JPM, Fayad ZA, Dweck MR. New methods to image unstable atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*. 2018;272(5):118-128. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.021
 9. Acara AC, Bolatkale M. Endothelial Nitric Oxide Level as a Predictor of Coronary Complexity in Patients With Unstable Angina Pectoris. *Am J Med Sci*. 2019;357(6):453-460. doi: 10.1016/j.amjms.2019.02.011
 10. Cioni G, Abouzaki NA, Jovin IS. *Chapter 10 – Acute Coronary Syndrome: Thrombotic Lesions in Patients With Unstable Angina. Cardiovascular Thrombus. From Pathology and Clinical Presentations to Imaging, Pharmacotherapy and Interventions*. Academic Press. 2018. pp. 147-161. Retrieved from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128126158000107?via%3Dihub> doi: 10.1016/B978-0-12-812615-8.00010-7
 11. Basra SS, Virani SS, Paniagua D, Kar B, Jneid H. Acute Coronary Syndromes: Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infarction. *Heart Fail Clin*. 2016;12(1):31-48. doi: 10.1016/j.hfc.2015.08.004
 12. Braunwald E. Unstable angina: A Classification. *Circulation*. 1989;80(2):410-414. doi: 10.1161/01.CIR.80.2.410
 13. Jia S, Yuan J. A re-evaluation of unstable angina braunwald classification in Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2018;104:Article A26 Retrieved from: https://heart.bmj.com/content/104/Suppl_7/A26 doi: 10.1136/heartjnl-2018-ICS.35
 14. Oikonomou E, Siasos G, Tsigkou V. Coronary Artery Disease and Endothelial Dysfunction: Novel Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Curr Med Chem*. 2020;27(7):1052-1080. doi: 10.2174/0929867326666190830103219
 15. Brainin P, Frestad D, Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2018;254:1-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.052
 16. Gue YX, Gorog DA. Importance of Endogenous Fibrinolysis in Platelet Thrombus Formation. *Int J Mol Sci*. 2017;18(9):1850. Retrieved from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/9/1850> doi: 10.3390/ijms18091850
 17. Sillen M, Declerck PJ. Targeting PAI-1 in Cardiovascular Disease: Structural Insights Into PAI-1 Functionality and Inhibition. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:622473. Retrieved from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2020.622473/full> doi: 10.3389/fcvm.2020.622473
 18. Tsujimoto T, Kajio H. Thrombotic/Thrombolytic Balance as a Cardiac Treatment Determinant in Patients With Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(2):e011207. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6497335/> doi: 10.1161/JAHA.118.011207
 19. Lin H, Xu L, Yu S. Therapeutics targeting the fibrinolytic system. *Exp Mol Med*. 2020;52:367–379. doi: 10.1038/s12276-020-0397-x
 20. Liu T, Han C, Sun L. Association between new circulating proinflammatory and anti-inflammatory adipocytokines with coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2019;30(7):528-535. doi:10.1097/MCA.0000000000000778
 21. Asada Y, Sato Y, Hatakeyama K. Pathophysiology of atherothrombosis: Mechanisms of thrombus formation on

- disrupted atherosclerotic plaques. *Pathol Int.* 2020;70(6):309-322. doi: 10.1111/pin.12921
22. Juhan-Vague I, Pyke SD, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. *Circulation.* 1996;94(9):2057-2063. doi: 10.1161/01.cir.94.9.2057
 23. Pandolfi A, Cetrullo D, Polishuck R, Alberta MM, Calafiore A, Pellegrini G, et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 is increased in the arterial wall of type II diabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(8):1378-1382. doi: 10.1161/hq0801.093667
 24. Heyman SN, Hanna Z, Nassar T, Shina A, Akkawi S, Goldfarb M, et al. The fibrinolytic system attenuates vascular tone: effects of tissue plasminogen activator (tPA) and aminocaproic acid on renal microcirculation. *Br J Pharmacol.* 2004;141(6):971-978. doi: 10.1038/sj.bjp.0705714
 25. Dolan JM, Sim FJ, Meng H, Kolega J. Endothelial cells express a unique transcriptional profile under very high wall shear stress known to induce expansive arterial remodeling. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2012;302(8):C1109-1118. Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22173868/> doi: 10.1152/ajpcell.00369.2011
 26. Amelirad A, Shamsasenjan K, Akbarzadehlaleh P, Pashoutan Sarvar D. Signaling Pathways of Receptors Involved in Platelet Activation and Shedding of These Receptors in Stored Platelets. *Adv Pharm Bull.* 2019;9(1):38-47. doi: 10.15171/apb.2019.005
 27. Liu W, Jiang L, Chen J, Gao C, Zhou J, Zhou J, et al. Association of adipokines with blood pressure, arterial elasticity and cardiac markers in dialysis patients: cross-sectional analysis of baseline data from a cohort study. *Nutr Metab (Lond).* 2017;14:34. Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22173868/> doi: 10.1186/s12986-017-0185-3
 28. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation.* 2013;127(24):2452-2457. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001258
 29. Bilgic Gazioglu S, Akan G, Atalar F, Erten G. PAI-1 and TNF- α profiles of adipose tissue in obese cardiovascular disease patients. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(12):15919-15925. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4730077/>
 30. InformedHealth.org [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006-. Coronary artery disease: Overview. 2013 Feb 13 [Updated 2017 Jul 27]. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK355313/>
 31. Poggesi A, Pasi M, Pescini F, Pantoni L, Inzitari D. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: A review. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(1):72-94. doi: 10.1038/jcbfm.2015.116
 32. Liu T, Han C, Sun L. Association between new circulating pro-inflammatory and anti-inflammatory adipocytokines with coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2019;30(7):528-535. doi: 10.1097/MCA.0000000000000778

(received 17.02.2021, published online 29.03.2021)

(одержано 17.02.2021, опубліковано 29.03.2021)

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

Our study was performed in cooperation with Department of Biochemistry, Educational and Scientific Centre "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv

(Agreement #174, May 27, 2015). It is the part of the scientific-research work of the Internal Medicine #4 Department Bogomolets National Medical University (#0117U006000).

Information about the authors

Yuliya Vasylivna Tyravska, PhD student, Department of Internal Medicine #4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine (yuliya_tyravska@ukr.net; +380506199186, ORCID: [0000-0002-4403-5550](https://orcid.org/0000-0002-4403-5550))

Oleksandr Mykolayovych Bondarchuk, PhD, Assistant of Internal Medicine #4 Department, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine (oleksbond2017@gmail.com; +380509326227, ORCID: [0000-0002-9435-2335](https://orcid.org/0000-0002-9435-2335))

Nataliia Grygorivna Raksha, PhD, Assistant of Biochemistry Department, Educational and Scientific Centre “Institute of Biology and Medicine”, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine (nkudina@ukr.net; +380666246019, ORCID: [0000-0001-6654-771X](https://orcid.org/0000-0001-6654-771X))

Viktor Grygorovych Lizogub, DSc, Professor, Head of Internal Medicine #4 Department, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine (lizogubvg@gmail.com; +380503104023, ORCID: [0000-0003-3603-7342](https://orcid.org/0000-0003-3603-7342))

Olexiy Mykolayovych Savchuk, DSc, Professor, Head of Biochemistry Department, Educational and Scientific Centre “Institute of Biology and Medicine”, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine (olexiy.savchuk@ukr.net; +380503851267, ORCID: [0000-0003-3621-6981](https://orcid.org/0000-0003-3621-6981))

Abstract

D. Yu. Nechytailo,
Yu. N. Nechytailo,
T. N. Miheeva,
O. Yu. Nechytailo,
*Bukovinian State Medical University,
Chernivtsi, Ukraine*

RELATIONSHIP BETWEEN PHYSICAL DEVELOPMENT
INDICATORS AND BLOOD PRESSURE LEVEL IN SCHOOL-
AGE CHILDREN

In the study, 848 school age children were examined. They were divided into 3 groups: the first group consisted of 182 children with arterial hypertension, the second group – 78 children with prehypertension and the control group – 588 children with normal blood pressure level. The physical development of children was assessed according to the generally accepted unified method. The blood pressure level was measured with an automatic tonometer three times, with the calculation of the average value. The results were assessed using percentile tables. Statistical processing of the data obtained was carried using Microsoft Office Excel and Statistica 10.0 programs.

When analyzing anthropometric indicators, it was found that the Z-index of the body mass index in children of the first group was significantly higher than that in children with normal blood pressure. There was a difference in the circumference of the waist and hips as compared with children from the second and control groups. Based on the study results an epidemiological analysis of statistical processing was carried out and it was found that overweight and obesity are significant risk factors for the development of arterial hypertension (OR = 3.36; RR = 2.50; specificity = 0.81; sensitivity = 0.43).

The results of the correlative and cluster analyses suggest the relationship between physical development indicators and the level of blood pressure in schoolchildren.

Key words: blood pressure, arterial hypertension, schoolchildren, physical development.

Corresponding author: tmikhieieva@gmail.com

Резюме

Д. Ю. Нечитайло,
Ю. М. Нечитайло,
Т. М. Міхеєва,
О. Ю. Нечитайло,
*Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці,
Україна*

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКІВ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ
ТА РІВНЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО
ВІКУ

Обстежено 848 дітей шкільного віку, яких розподілили на групи: першу склали 182 дитини з артеріальною гіпертензією, другу – 78 із передгіпертензією та контрольну групу – 588 із нормальним рівнем артеріального тиску. Фізичний розвиток дітей оцінювали за соматометричними величинами за загальноприйнятою уніфікованою

методикою. Вимірювання рівня артеріального тиску проводилося автоматичними тонометрами тричі з обрахуванням середньої величини. Результати оцінювалися за перцентильними таблицями відносно віку, статі та зросту. Статистична обробка даних проводилася за допомогою непараметричних методів оцінки з використанням програм Microsoft Office Excel та Statistica 10.0.

Аналізуючи антропометричні показники, виявлено, що Z-оцінка показника індексу маси тіла у дітей першої групи була вірогідно вищою, в порівнянні з дітьми з нормальним рівнем артеріального тиску. У них відмічалась різниця обводів талії і стегон, порівняно з дітьми з другої та контрольної груп. На основі отриманих результатів дослідження проведено епідеміологічний аналіз за чотирьохпольною таблицею та виявлено, що надлишкова вага є вагомим фактором ризику розвитку артеріальної гіпертензії в цій віковій групі (OR = 3,36; RR = 2,50; специфічність – 0,81; чутливість – 0,43).

За результатами проведеного корелятивного та кластерного аналізу відмічено взаємозв'язок між показниками фізичного розвитку та рівнем артеріального тиску в школярів. Наявність надлишком ваги та ожиріння у дітей виступає фактором ризику по розвитку артеріальної гіпертензії. 3. За даними епідеміологічного аналізу у дітей із ожирінням шанси розвитку артеріальної гіпертензії у 3,4 рази вище ніж у дітей з нормальною масою тіла.

Ключові слова: артеріальний тиск, артеріальна гіпертензія, школярі, фізичний розвиток.

Автор, відповідальний за листування: tmikhieieva@gmail.com

Вступ

За даними офіційної статистики розповсюдженість артеріальної гіпертензії (АГ) у дітей набагато нижча, ніж серед дорослого населення [1, 2]. Поряд з тим, упродовж останніх 25 років в Україні спостерігається негативна тенденція - поширеність серцево-судинних захворювань, у тому числі й АГ, серед дитячого населення зростає утричі [3]. Найбільш схильні до розвитку АГ діти шкільного віку. Артеріальна гіпертензія, як стійке підвищення системного артеріального тиску (АТ), за даними різних авторів, діагностується в цьому віці у 1–14% дітей [3]. Малорухливий спосіб життя школярів, нерегулярні заняття спортом чи їх відсутність є факторами ризику формування захворювань серцево-судинної системи, зокрема і первинної АГ у дитячому і підлітковому віці [4].

Одним із чинників зростання частоти АГ у дітей є наявність надлишкової маси тіла та ожиріння [5, 6]. Індекс маси тіла (ІМТ) є чутливим показником гармонійного розвитку дитини, а з його оцінкою за перцентильними гендерно-віковими таблицями формуються критерії надлишкової маси тіла та ожиріння [7, 8]. В Україні

проблема надлишкової маси тіла у дітей стоїть не менш гостро ніж закордоном, оскільки певний відсоток цих дітей у подальшому набуває патологічних симптомів та метаболічного синдрому, АГ [3]. З кожним роком цей відсоток росте і молодшає, найбільшу когорту дітей, з надлишковою масою тіла представляють учні середніх та старших класів загальноосвітніх шкіл [6]. Недавні дослідження показують, що поширеність АГ у пацієнтів від 6 до 18 років з надмірною масою тіла або ожирінням становить від 27 до 47 % [3, 6]. Таким чином, при проведенні різних видів скринінгу у дітей включення антропометрії з обрахунком та оцінкою індексу маси тіла є важливим елементом ранньої ідентифікації та можливостей своєчасної модифікації одного з кардіоваскулярних факторів ризику – надлишкової маси тіла та ожиріння [7].

Мета роботи: оцінити взаємозв'язок показників фізичного розвитку та рівня артеріального тиску в дітей шкільного віку.

Матеріал і методи. Обстежено 848 дітей шкільного віку жителів Чернівецької області та м. Чернівці. Середній вік школярів складав $13,9 \pm 0,1$ років. Обстежених дітей розподілили на три групи: першу склали 182 дитини з АГ,

другу – 78 дітей із передгіпертензією (високим АТ) та контрольну групу – 588 дітей із нормальним рівнем АТ. Фізичний розвиток дітей оцінювали за соматометричними величинами (зріст, маса тіла, обвід талії та стегон тощо) визначеними стандартними інструментами за загальноприйнятою уніфікованою методикою з подальшим обрахуванням ІМТ та коефіцієнту талія-стегна. Антропометричні вимірювання проводились у ранковий час, через 1,5–2 години після легкого сніданку, у зоні температурного комфорту.

Вимірювання рівня артеріального тиску проводилось автоматичними тонометрами зі змінними манжетами в ранковий час на обох руках, тричі, з інтервалом у 2 хвилини. Результати оцінювалися за перцентильними таблицями відносно віку, статі та зросту. Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою непараметричних методів оцінки з використанням програм Microsoft Office Excel та Statistica 10.0.

Результати дослідження та їх обговорення.

При аналізі антропометричних показників було встановлено що середній показник маси

тіла у обстежених дітей становив $54,0 \pm 0,5$ кг, мінімальна маса у вибірці була 22,3 кг, максимальна – 120,5 кг. Середній зріст був $162,5 \pm 0,4$ см і коливався в межах від 122,2 до 193,0 см. Аналізуючи значення Z-індексу зросту було відмічено, що у 694 (81,8 %) дітей він знаходився в межах від -2 до +2, у 20 (2,4 %) дітей він був ≤ -3 та у 134 (15,8 %) дітей був ≥ 3 . Достатньо широкий діапазон даних надав умови для аналізу корелятивних зв'язків та порівняння груп.

В залежності від статі встановлено, що середня маса тіла у хлопців склала $55,9 \pm 0,7$ кг і коливалася в межах від 26,1 кг до 103,5 кг. Середній показник ІМТ – $20,1 \pm 0,2$ кг/м², мінімальний – 13,5 кг/м², максимальний – 32,3 кг/м². Показник ІМТ у дівчат в середньому дорівнював $20,2 \pm 0,2$ кг/м² та фактично такий самий як і для всієї вибірки. Максимальний ІМТ становив 43,7 кг/м², мінімальний – 12,1 кг/м². В даному випадку максимальний ІМТ був значно вищим в порівнянні з хлопцями (рис. 1).

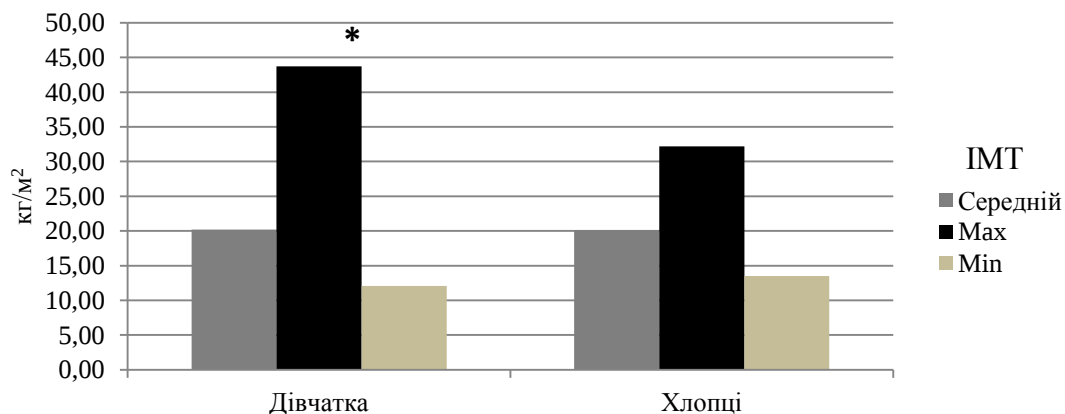


Рисунок 1 – Особливості показника індексу маси тіла в залежності від статі

Примітка: * – вірогідна різниця між групами хлопців та дівчат, $p < 0,05$)

Крім того, нами проведено порівняння ІМТ хлопчиків та дівчаток за Z-індексом (рис 2).

Якщо проаналізувати більш детально, то показник ІМТ в межах між 25 кг/м² та 30 кг/м² (90-95 перцентиль) зустрічався у 41 (10,6 %) хлопця та у 43 (9,3 %) дівчаток. ІМТ між 30 кг/м² та 35 кг/м² (> 95 перцентиль) спостерігався у 7 (1,9 %) хлопчиків та 5 (1,1 %) дівчаток. А ось хлопців з ІМТ вищим за 35 кг/м² в обстеженій групі не виявилось, в той же час в групі було 6 (1,3 %) таких дівчаток. Отримані нами дані співпадали із результатами досліджень Коренева М. М. [6], проте нами була оцінена більша

група дітей з більшою віковою різноманітністю.

Проведено порівняння розподіл Z-індексу в дітей по групах (табл. 1).

Відомо, що між масою тіла й АГ є зв'язок, тобто, надлишкова вага являється одним із факторів ризику розвитку підвищеного рівня АТ у дітей. Новизною нашої роботи було визначення у обстежених школярів таких антропометричних показників як обвід та довжина плеча, обвід талії і стегон, що дає можливість більш комплексно оцінити та знайти взаємозв'язки між рівнем АТ та іншими показниками фізичного розвитку.

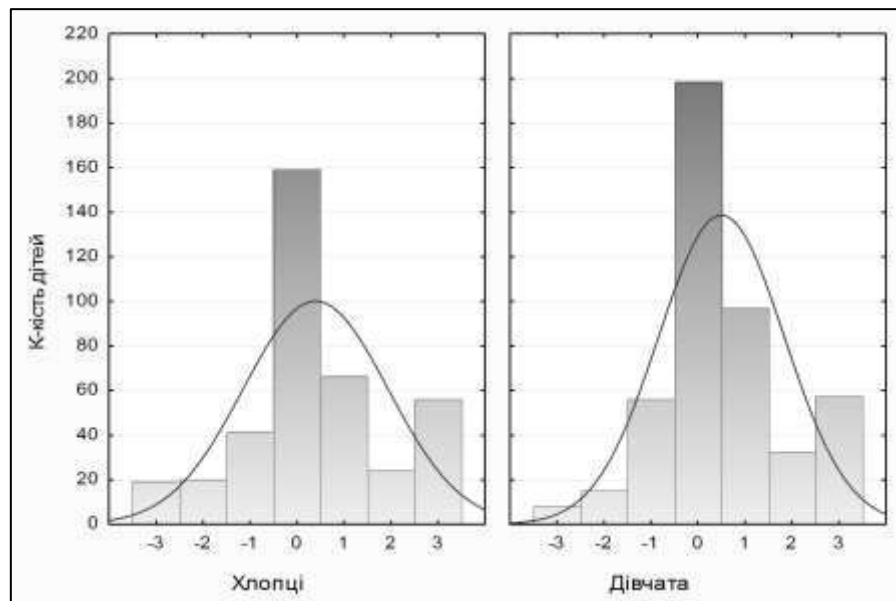


Рисунок 2 – Z-індекс ІМТ обстежених дітей в залежності від статі

Середній показник обводу плеча був $26,1 \pm 0,1$ см, мінімальний – 18,2 см, максимальний – 50,1 см. Довжина плеча в середньому він дорівнювала $33,1 \pm 0,1$ см (мінімальна – 24,0 см, максимальна – 53,4 см). Середня величина обводу стегон у школярів була $88,8 \pm 0,3$ см і коливалася в межах від 50,2 до 136,1 см. Обвід талії в середньому становив $69,1 \pm 0,3$ см і коливався в межах від 40,2 см до 108,3 см. Вимірювання обводу талії дозволяє орієнтовно виявити кількість абдомінального жиру, що накопичується

на цьому рівні в черевній порожнині. Він може оточувати кишечник, підшлункову залозу, печінку нирки та порушувати їх функції. Ще більш чутливим у цьому плані є індекс талія/стегна. Середнє його значення у обстежених дітей склало $0,8 \pm 0,1$ і варіювало від 0,6 до 1,3. Найбільшими показники цього блоку вимірювань були у дітей першої групи з підвищеним АТ. Середні значення вищевказаних показників у дітей по групах представлені в таблиці 2.

Таблиця 1 – Кількість дітей у перцентильних коридорах за Z-індексом показника ІМТ в групах обстежених дітей

Z-індекс	Кількість дітей у перцентильних коридорах		
	Перша група (n = 182)	Друга група (n = 78)	Контрольна група (n = 588)
-3	1 (0,5 %)	1 (1,3 %)	23 (3,9 %)
-2	6 (3,3 %)	3 (3,8 %)	26 (4,4 %)
-1	16 (8,8 %)	5 (6,4 %)	91 (15,5 %)
0	52 (28,6 %)	30 (38,5 %)	270 (46,0 %)
+1	41 (22,5 %)	21 (27,0 %)	97 (16,5 %)
+2	17 (9,3 %)*	5 (6,4 %)	32 (5,4 %)
+3	49 (27,0 %)*	13 (16,6 %)	49 (8,3 %)

Примітка: * – вірогідна різниця між групами

Отже, у школярів першої групи відмічалась різниця обводу талії і стегон, порівняно з дітьми з другої та контрольної груп.

Отримані результати дослідження були включені у проведення корелятивного аналізу. Відмічено, що зріст дитини корелював із рівнем діастолічного артеріального тиску (ДАТ) ($r =$

$0,63$; $p < 0,01$) та довжиною плеча ($r = 0,60$; $p < 0,05$). Цікавою є асоціація зросту з частотою вживання фруктів ($r = -0,47$; $p < 0,05$), причому цей зв'язок є негативним, що вказує на те, що щоденне вживання фруктів можливо призводить до уповільнення фізіологічних процесів, які впливають на зріст дитини. Маса тіла у об-

Таблиця 2 – Середні значення антропометричних показників у школярів по групах

Антропометричні показники	Перша група	Друга група	Контрольна група
Обвід плеча	38,8 ± 0,1	33,4 ± 0,1	32,9 ± 0,1
Довжина плеча	46,4 ± 0,1	42,3 ± 0,1	38,2 ± 0,1
Обвід талії	92,1 ± 0,1*	82,4 ± 0,1	72,1 ± 0,1
Обвід стегон	98,4 ± 0,1*	94,1 ± 0,1	90,2 ± 0,1
Середнє значення індексу талія/стегна	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1

Примітка: * - вірогідна різниця між групами

стежених дітей корелювала з рівнем систолічного артеріального тиску (САТ) ($r = 0,51$; $p < 0,05$), обводом талії ($r = 0,48$; $p < 0,05$) та обводом стегон ($r = 0,49$; $p < 0,05$). Окрім того, негативний кореляційний зв'язок виявився між масою тіла та вживанням молочних продуктів ($r = -0,47$; $p < 0,05$), що можна пояснити досить високою калорійністю цієї групи продуктів і

впливом її на метаболізм дитини. Вищезазначені результати перекликалися із даними досліджень Бокової Т. А. [4].

Для більш чіткого групування різних показників фізичного розвитку, психологічних факторів та стану системного кровоотоку було проведено кластерний аналіз (рис. 3).

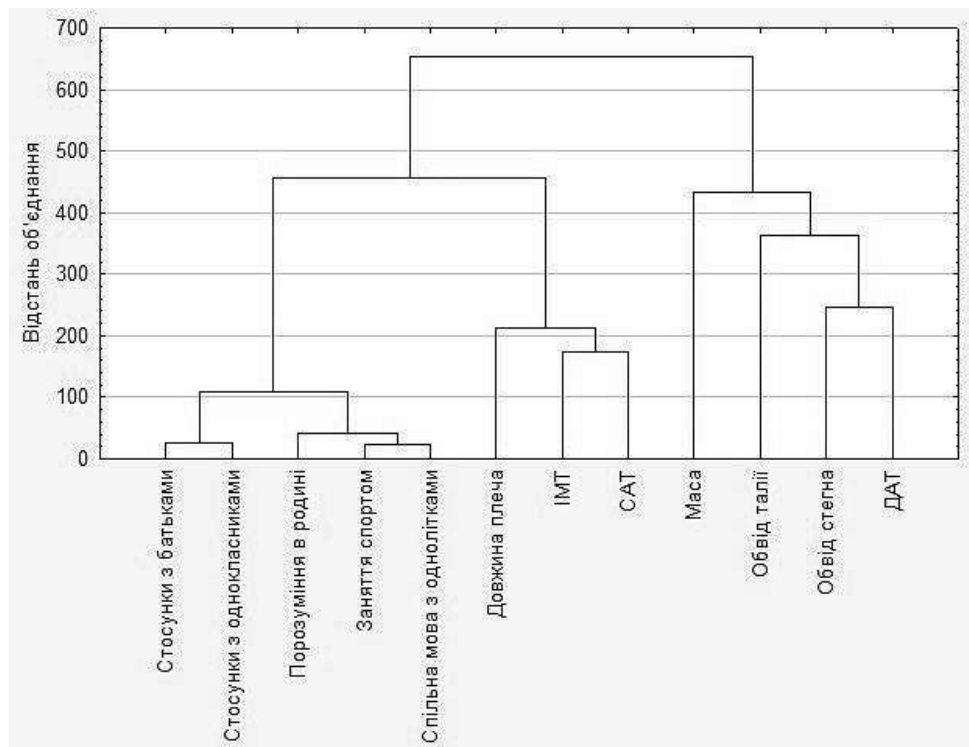


Рисунок 3 – Кластерний аналіз показників фізичного розвитку, факторів мікросоціального оточення та рівня артеріального тиску

На вищеприведеному рисунку видно, що показники фізичного розвитку утворюють два тісно пов'язані кластери. В перший входять показники обводу талії, обводу стегна та рівень ДАТ, а також маса дитини, в другий – рівень САТ, ІМТ та довжина плеча. Третій кластер сформований такими показниками, як: стосунки з однолітками та батьками, заняття спортом, наявність взаєморозуміння в родині та спільної мови з однолітками. Фактично цей кластер представ-

лений показниками психологічного комфорту дитини та її впевненості в собі. Даний кластер відіграє дуже важливу роль в формуванні дитячого організму і може впливати на появу та розвиток багатьох захворювань, в тому числі і хвороб серцево-судинної системи, таких як артеріальна гіпертензія. Отримані нами дані частково перекликаються з дослідженнями Bonafini S [7].

Для оцінки значущості впливу показників фізичного розвитку було проведено епідеміоло-

гічний аналіз за такими показниками, як співвідношення шансів (OR) та відносний ризик (RR), специфічність і чутливість.

Проводячи аналіз залежності рівня артеріального тиску від надлишкової ваги та ожиріння у дітей було отримано наступні дані (табл. 3).

Під надлишковою вагою ми розуміли значення ІМТ дитини між 90-м та 95-м перценти-

лем згідно зі статтю і віком, під ожирінням – ІМТ вище 95-го перцентилю. Даний фактор виявився досить вагомим, мав дуже високий показник відношення шансів – 3,36. Крім того відносний ризик становив 2,50, нижня межа 95 %-го довірчого інтервалу була > 2,0. Даний фактор також мав дуже високу специфічність (0,81) і, звісно, був вірогідним ($p < 0,001$).

Таблиця 3 – Вплив надлишкової ваги та ожиріння на ризик розвитку артеріальної гіпертензії

Статистичний показник	Значення показника	Нижня межа 95 %-го довірчого інтервалу	Верхня межа 95 %-го довірчого інтервалу
OR	3,36	2,26	5,01
RR	2,50	1,87	3,32
Індекс Каппа	0,23	0,15	0,31
Чутливість	0,43	0,36	0,50
Специфічність	0,81	0,79	0,83
Прогностичність позитивного результату	0,36	0,30	0,42
Прогностичність негативного результату	0,85	0,83	0,87

Висновки

1. За результатами проведеного корелятивного та кластерного аналізу можна встановити взаємозв'язок між показниками фізичного розвитку та рівнем артеріального тиску в школярів.
2. Наявність надлишком ваги та ожиріння

у дітей виступає фактором ризику по розвитку артеріальної гіпертензії.

3. За даними епідеміологічного аналізу у дітей із ожирінням шанси розвитку артеріальної гіпертензії у 3,4 рази вище ніж у дітей з нормальною масою тіла.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним є подальше детальніше вивчення взаємозв'язків показників фізичного розвитку та рівня артеріального тиску у дітей.

References (список літератури)

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):38-360.doi:10.1161/CIR.0000000000000350
2. Muntner P, Carey RM, Gidding S, Jones DW, Taler SJ, Wright JT, et al. Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. *Circulation*. 2018;137(2):109-18.doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032582
3. Marushko YuV, Hyshchak TV. [Analysis and prospects of clinical recommendation of AAR (2017) screening and control of high blood pressure in children and adolescents]. *Modern pediatrics*. 2018;4:27-39. doi: 10.15574/SP.2018.92.27
4. Bokova TA, Kotova YuV. [Arterial hypertension in obese children with metabolic syndrome: modern approaches to prevention and treatment]. *Therapist*. 2013;6:30-2.
5. Kozhokar' SV. [Metabolic changes in children with hypertension, over weight or obesity]. *Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology*. 2014;2:77-8.
6. Korenev MM, Bogmat LF, Nosova OM. [Arterial hypertension and obesity in adolescence]. *Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology*. 2014;2:78-80.
7. Bonafini S, Giontella A, Tagetti A, Montagnana M, Benati M, Danese E, et al. Markers of subclinical vascular damages associate with indices of adiposity and blood

- pressure in obese children. *Hypertens Res.* 2019;42(3):400-10.
8. De Marco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol.*

2014;10(6):364–76.
doi: 10.1038/nrendo.2014.44

(received 21.02.2021, published online 29.03.2021)

(одержано 21.02.2021, опубліковано 29.03.2021)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Нечитайло Дмитро Юрійович, д.мед.н., доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, м Чернівці, пл. Театральна, 2, Україна, 58002.

Нечитайло Юрій Миколайович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, м Чернівці, пл. Театральна, 2, Україна, 58002.

Міхєєва Тетяна Миколаївна, к.мед.н., асистент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, м Чернівці, пл. Театральна, 2, Україна, 58002.

Нечитайло Олена Юрійвна, к.мед.н., доцент кафедри анестезіології та реаніматології Буковинського державного медичного університету, м Чернівці, пл. Театральна, 2, Україна, 58002.

Abstract

L. F. Kasungu,
Sumy State University, Sumy,
Ukraine

THE SAFEST METHOD OF INDUCING LABOUR WITH
MISOPROSTOL

Relevance. Prolong pregnancy cause is unknown; some risk factors like obesity and the previous history has been outlined. The risk for bad outcomes increases with the increase in the time of delivery. Intrauterine fetal death, meconium aspiration, fetal distress, oligohydramnios increased rate of caesarian section are among the complications. Timely delivery with accurate dose of Misoprostol can reduce the bad outcomes.

Misoprostol is a prostaglandin, not expensive and easy to store but with different side effect once wrongly administered. It is not indicated for obstetrics and gynecology in some countries but currently it is widely used for induction of labour.

Objectives. To assess the effect of Oral miso juice and its outcomes for labour induction in postterm cases and in premature rupture of membrane (PROM) at term.

Methods and Results. Search of registered documented files of clients at Kivulini Maternity Center for the year 2020.

Out of 2399 deliveries per year, 67 received oral miso juice due to postterm and PROM. 61 participants aged 17 to 34 years and 6 females were above 35 years of age.

Conclusion. 44 (65.7%) started active phase of labour within 24 hours and delivered. 16 (23.9 %) delivered after 24 hours of oral miso juice administration. 7 (10.4%) took more than 48 hours and delivered safely.

57 (85%) of those who received oral miso juice had SVD and 10 (15%) underwent emergency caesarian section due to a complication of Misoprostol as well since the drug can cause fetal distress, meconium stained and other complications. 66 (98.5%) of all deliveries had Apgar score of >7 in the 1st minute, while 1 (1.5%) had Apgar of <7.

Out of all deliveries, only 1 (1.5%) underwent caesarian section reason being non reassuring fetal status (NRFS).

Out of all deliveries, 14 (20%) were accompanied by perineum tear of I&II degree and in 14 (20%) cases episiotomy was applied.

The weight of the babies delivered after miso juice was distributed as follows: 2.5 to 3.5 kg – 54 cases and 3.6 to 4.5kg – 13 cases. No babies were delivered with weight above 4.5 kg. Among them, 33 (49%) were male babies and 34 (51%) were female babies.

Oral miso juice is effective to achieve a safe spontaneous vaginal delivery. It is more effective than other method of induction of labour

especially in developing country and in facility with limited human resources. It is possible to say that oral miso juice is the optimal regimen with less risk once in a right dose.

Keyword: postterm, induction of labour, premature rupture of membrane, Misoprostol.

Corresponding author: drlemmy25@gmail.com

Резюме

Л. Ф. Касунгу,
Сумський державний університет,
м. Суми, Україна

НАЙБЕЗПЕЧНІШИЙ МЕТОД ІНДУКЦІЇ ПОЛОГІВ ЗА ДОПОМОГОЮ МІЗОПРОСТОЛУ

Актуальність проблеми. Причина переносування вагітності невідома; деякі фактори ризику, такі як ожиріння, були в анамнезі. Ризик негативних результатів збільшується зі збільшенням часу переносування вагітності. Серед ускладнень – внутрішньоутробна смерть плода, аспірація меконію, дистрес плода, маловоддя, збільшення частоти кесаревого розтину. Своєчасні пологи із застосуванням точної дози мізопростолу можуть зменшити несприятливі наслідки.

Мізопростол – це простагландин невеликої вартості і легкий у зберіганні, але з різними побічними діями у випадку застосування не за призначенням. Його не призначають в акушерстві і гінекології у деяких країнах, але на сьогодні він широко застосовується для індукції пологів.

Мета роботи. Оцінити дію мізопростолу для перорального прийому і його вплив на індукцію пологів при переносуванні вагітності та у пацієнток із передчасним розривом навколоплідних оболонок при нормальній тривалості вагітності.

Матеріали і методи.

Проведено аналіз 2399 історій пологів у Пологовому будинку Ківуліні за 2020 р, 67 жінок отримали мізопростол для перорального прийому через переносування вагітності або передчасний розрив навколоплідних оболонок.

Вік 61 учасниці коливався у межах 17–34 років, а 6 учасницям було понад 35 років.

Висновки. У 44 (65,7 %) із досліджуваних активна фаза пологів розпочалася протягом 24 годин і вони народили здорових дітей. 16 (23,9%) жінок народили через 24 години після перорального прийому мізопростолу. 7 (10,4 %) успішно народили пізніше, ніж через 48 годин.

57 (85 %) із тих, хто отримали мізопростол перорально, народили природнім шляхом, 10-м (15 %) було проведено екстрений кесарів розтин для попередження ускладнень від мізопростолу, а також через те, що препарат міг викликати дистрес плода, аспірацію меконію та інші ускладнення. 66 (98,5 %) новонароджених на першій хвилині життя отримали оцінку > 7 за шкалою Апгар, в той час як один новонароджений (1,5 %) мав оцінку < 7 за шкалою Апгар.

Із усіх пологів лише 1 (1,5 %) відбулися шляхом кесарева розтину через загрозливий стан для плода.

Серед породіль, 14 (20 %) мали розриви м'яких тканин пологових шляхів I і II ступеня, а 14 (20 %) жінкам було проведено епізіотомію.

Вага дітей, народжених після перорального прийому мізопростолу, коливалась від 2,5 до 3,5 кг у 54 випадках, та від 3,6 до 4,5 кг

у 13 випадках. Жодна дитина не народилася з вагою понад 4,5 кг. Серед них народилося 33 (49 %) хлопчики і 34 (51 %) дівчинки.

Таким чином, мізопростол для перорального прийому є ефективний для індукції самостійних пологів. Він є більш ефективним ніж інші методи індукції пологів, особливо у країнах, що розвиваються, та в установах з обмеженою кількістю персоналу. Можна сказати, що мізопростол для перорального прийому є оптимальним методом з невисоким ризиком при застосуванні у рекомендованій дозі.

Ключові слова: переношування вагітності, передчасний розрив плодових оболонок, індукція пологів, мізопростол.

Автор, відповідальний за листування: drlemmy25@gmail.com

Introduction

Pregnancy lasts for 280 days from the first day of the last menses [1]. Currently, pregnant women are recommended to deliver at least at 39 weeks if no complications. So a term pregnancy can be a time period between 39 and 42 weeks (+7) [2]. A woman can start labor a week either side of this period. Beyond this time, we call it postterm or overdue. Earlier, 3 weeks earlier or 2 weeks later after estimated date of delivery was considered a term pregnancy. Currently, as women are very keen with their due date and get agitated once the delivery time approaches, it makes it very difficult for medical personnel to keep them wait for a spontaneous vaginal delivery past 42 weeks. Different countries have different approaches to induce overdue pregnancy.

If labor will not start until 41 6/7 weeks, it termed as a late term and a plan for delivery has to be taken into consideration for the better outcomes.

The use of Misoprostol for induction of labour is not recommended in many countries.

When used, attention and close high-standard monitoring should be undertaken to avoid complication which may happen during the process. Some hospital facilities prohibited the use of Misoprostol for the induction of labour. Most research conducted regarding the induction of labour non-point out the exact dose and regimen. Some try to point out the best mode, which seems to be the best to induce pregnant women.

A recommendation comes from the World Health Organization (WHO), the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), and the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. A systematic review suggests oral Misoprostol is safer than vaginal and demonstrate lesser caesarian rate [3].

According to different researches which studied

Misoprostol, the required dose of Misoprostol is about 25 mcg to 50 mcg for the induction of labour [3, 4, 8]. The big concern right now is how to get the same dose since the drug is in tablet form and is made up of 100 mcg or 200 mcg. To divide the dose is an issue.

Most of the complications of labor induction by prostaglandins are uterus hyperstimulation and the development of tachysystole [5]. These complications are related to the dose given and the mode of administration of the particular dose. A study by Bolla et al., which compared misoprostol vaginal insertion (MVI) and misoprostol tablet insertion (MTI) showed that tachysystole was more prevalent for MTI [7].

Oral Miso Juice. The method which has been in practice by maternity African for administering Misoprostol for induction of labor for postterm pregnancies (41+5 days) and PROM at term for safety purpose of the mother and child at Kivulini Maternity Center, located in Arusha, Tanzania.

The juice is prepared by a combination of Misoprostol 200 mcg, into 100 ml of ringer lactate (RL) and gives the pregnant women a dose of 10 ml (20 mcg) once in two hours to make a total of twelve doses. If the contraction is not attained, then the client is given a break of 6 hours before the next cycle. This process helps to administer the lowest dose possible to overcome the complications. Studies show that administration in one hour or two hours has the same efficacy, but side effects are more favored in two-hour interval [4].

Pharmacokinetic features of Misoprostol in RL have not yet been studied as well as the degradation of it in a solution completely has never happened unless for a long time, but the assumption is that every 10 ml of the solution will at least contain 20 mcg of Misoprostol. Shaking well before use is important to make sure contents

are not all settled down and leave less concentration on top.

Search Method

Data collection

Analyze data from patient files who received oral Misoprostol in the form of a solution, miso juice which was prepared in the hospital for the past year from January 2020 to December 2020 in a maternity-based hospital.

Subjects

We studied 67 clients who came to the maternity center at the age of 17 to 40 years old, null para and multipara. The median age was 28. We scrutinized their antenatal visit cards, history taking to tally their gestation age by comparing the last menstruation period (LMP), first visit scanning, and the trend of the physical exams during Antenatal Care (ANC).

Inclusion/exclusion criteria

All pregnant women with gestation age of 41+5 days and beyond with single live fetus and without any complication like low insertion of placenta, previous scar, breech presentation, a ruptured membrane with meconium, severe oligohydramnios, bishop score of more than 6, calcified placenta grade three, non-reassuring fetal status and biophysical profile of less than 6, estimated fetal weight > 4500.

All pregnant women presented with premature rupture of membrane (PROM) in less than 12 hours with clear amniotic fluid, with no sign of infection and bishop score of < 6 were also included.

Body Mass Index was not considered.

Table 1 – Data Results

Characters	Participant	%	<24 Hours	>24 <48 Hours	>48 Hour
Male	33	49%			
Female	34	51%			
Delivery time			65.7%	23.9%	10.4%
Clear amniotic fluid	59	88%			
Meconium	8	12%			
Score	1 <7	1.5.%		1	
	66 >7	98.5.%			
C-section	10	15%			
SVD	57	85%			
PPH	2	2.99.%			
Age >35	6				
Age <35	61				
Primigravida	28	41.8%			
Multipara	39	58.2%			

A total of 67 who met inclusion criteria and 20 who didn't were excluded from the study.

Main Results and Discussion

Out of 2399 deliveries, 67 received oral miso juice due to postterm and PROM pregnancies. In 65.7% active phase of labour started within 24 hours and delivered. 23.9% delivered after 24 hours of oral miso juice administration. 10.4% took more than 48 hours and delivered safely.

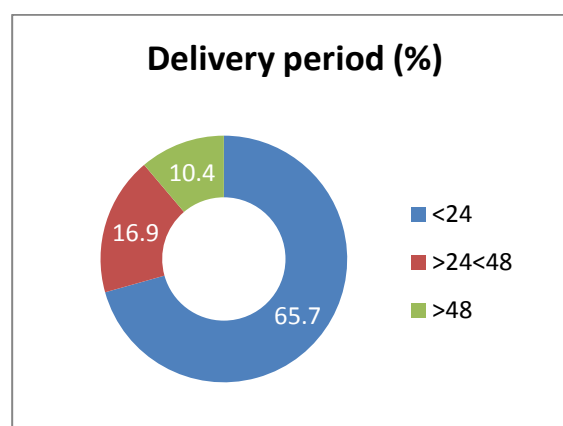


Figure 1 – Delivery period

85% of those who received oral miso juice had SVD, and 15% underwent emergency caesarian section due to different reason which does not directly relate to the effacement and cervical dilatation but might be the complication of Misoprostol. 98.5% of all deliveries had an Apgar score of >7 in the 1st minute, while 1.5% had an Apgar score of <7.

Out of all deliveries, only 1.5% underwent caesarian section reason being non-reassuring fetal status (NRFS) and probably the complication of Misoprostol.

Out of all deliveries, 14 (20%) females got perineum tear I&II degree, and in 14 (20%) cases, episiotomy was applied.

The weight for the babies delivered after miso juice, from 2.5 to 3.5kg were 54 and from 3.6 to 4.5 kg were 13. No baby delivered with weight above 4.5 kg. Among them, 33 (49%) were male babies, and 34 (51%) was female babies

61 participants aged 17 to 34 years, and 6 were above 35 years of age. The median age was 28.

Table 2 – Amount of oral miso juice given until delivery

Amount of oral miso juice given until delivery				
Frequency of Miso juice given	ML (mcg)	Total Patient	%	PPH
1–5	10-50	14	22.6	
6–10	60-100	30	48.4	1
11–20	110-200	16	25.8	1
21–30	210-300	2	3.2	

Discussion

The purpose of this study is to assess the safest method and outcome of the miso juice to a postterm and PROM pregnancies.

The study shows that participants receive Misoprostol in the form of juice every two hours, with a circle of 12 doses, and then a break of 6 hours in case of not responding well from the previous doses then resumed to the next circle. This means that after a circle, a woman receives 240 mcg of Misoprostol in 24 hours for a maximum of 3 circles.

Data shows that the dose didn't affect the outcome of the fetus. No matter how many circles the women received before delivery, the outcomes were excellent.

44 clients delivered in less than 24 hours which made 65.7% of all participants. 16 clients (23.9%) delivered in >24 h, while 7 (10.4%) clients delivered in more than 2 days. Regardless of the time, taking miso before delivery presented with bad outcomes post-delivery in very few cases.

A study by Alfirevic Z, Aflaifel N shows that in nine trials comparing oral Misoprostol with placebo, women using oral Misoprostol were more likely to give birth vaginally within 24 hours which supports the findings [5].

Uterine hyperstimulation was not well documented during miso juice administration which is something that has to be considered in other scientific research but the fetal heart rate were within the normal range though.

Other studies by Bolla et al. show that there was a significant change in uterine contraction when he compares MVI and MVT. Tachysystole was more evidently increased in MVI [7].

A study by Lenita Wannmacher reported no significant differences were found for uterine hyperstimulation with fetal heart rate changes and no severe neonatal or maternal morbidity was reported [8].

The dose will be discontinued if the cervix effaced and or the dilatation of > 3 cm with contractions of at least 2–3/10 minutes, which is > 30 seconds.

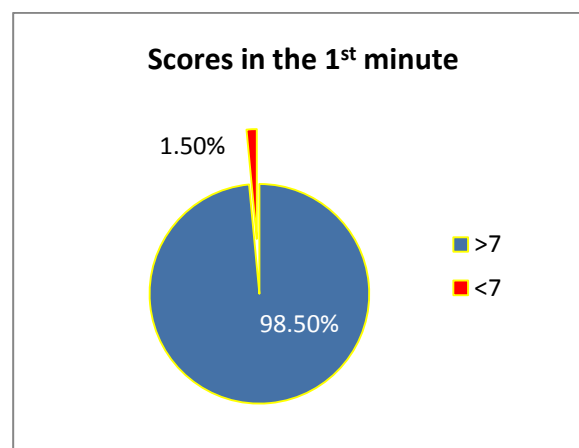


Figure 1 – Scores in the 1st minute

98.5% of all deliveries post miso juice score > 7 in the first minutes and only 1.5 % scored < 7 in first minutes, but the reason was not related to Misoprostol.

25.8 % received up to 400 mcg of miso juice before they delivered. From the data collected, the maximum doses given were 600 mcg which was 3.2% of Misoprostol given. In this group in which clients received up to 600 mcg – 3.2%, 1.6% underwent a caesarian section and the other half SVD. Both babes scored 9¹ and 10⁵ and during

delivery, the amniotic fluid was clear. 48.4% delivered after 6th to 10th dose of Misoprostol which was the majority of all participants. From this small

observation, no matter the amount of dose given, since it is in a small proportion, the outcome will still be good.

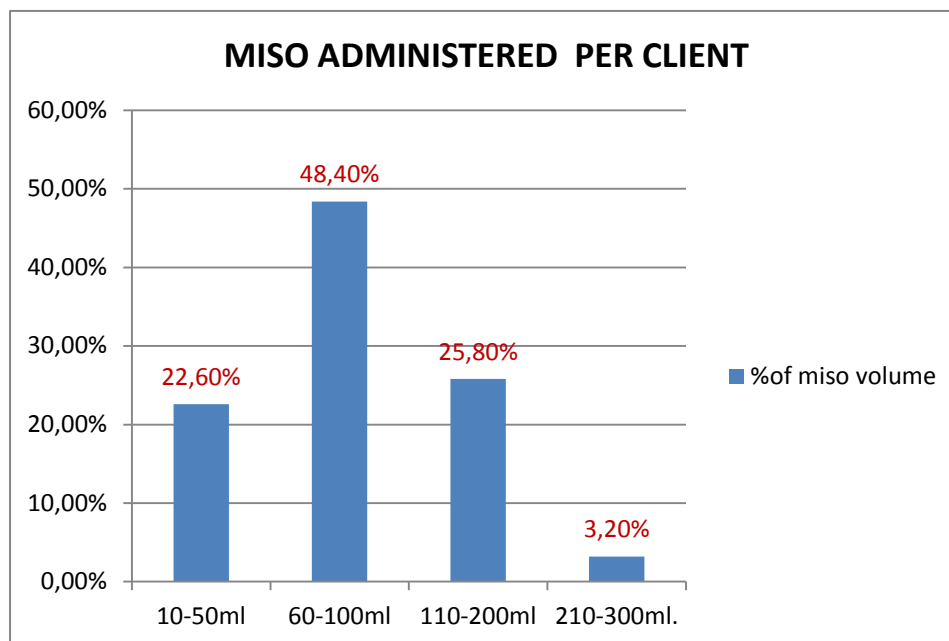


Figure 3 – Miso Administered Per Client

Spontaneous vaginal deliveries (SVD) were 85% and Caesarian section (C/S) 15%. Compared to other studies, the rate of c/s is lower than other methods of induction of labor. Cochrane review shows vaginal Misoprostol the rate of c/s is 21.7% (Hofmeyr) [5].

41.8% were primigravida and 58.2% were multipara women. More c/s was from primigravida group (9%) and 4% of c/s was from multipara group. The reason for all this operation was not directly related to the miso juice but can be the complication of Misoprostol as well since the drug can cause fetal distress, meconium staining and other complications.

PPH is one of the complications that arise after the use of Misoprostol. From this study, two participants (2.99%) developed PPH post SVD. More precaution should be taken once more than

one circle of miso juice is administered. Further studies should be done to relate the dose and course of PPH.

As a sign of the maturation of the gastrointestinal tract, meconium can be a good sign but once presented while the fetus is still intrauterine, this can be a worrisome sign since it indicated the sign of fetal compromise. Meconium intrauterine can increase the rate of c section [10]. Different factors can cause meconium, including postterm delivery and misoprostol use. Meconium stained amniotic fluid was as well observed. 12% had meconium stained amniotic fluid during the time of delivery, while 88 % had clear amniotic fluid.

Neither ruptured uterus, nor mortality were reported after miso juice administration [10].

Conclusions

Miso juice is very effective to achieve a safe spontaneous vaginal delivery. It is more effective than any other method of induction of labour. It is possible to say that miso juice is the optimal regimen with lesser risk. Even though misoprostol is not recommended in many African countries, miso

juice can be of great help especially for the developing countries where the number of deliveries is very high and the rate of caesarian sections are still increasing day by day with limited human resources. More studies are needed for more trial in a large group.

References

1. Spong CY. Defining term pregnancy: recommendations from the Defining "Term" Pregnancy Workgroup. *JAMA*, 2013; 309:2445–6.
2. Definition of term pregnancy. Committee Opinion No. 579. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetric Gynecol*, 2013; 122:1139–40.
3. WHO recommendation for induction of labour 2011. http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/WHO_RHR_11.10_eng.pdf
4. Abdulrahim A. Rouzi, MBChB; Nora Alsahly, MBChB; Rana Alamoudi, MBChB; Nisma Almansouri, MBChB; Nawal Alsinani, MBChB; Souzan Alkafy, et al. Randomized clinical trial between hourly titrated and 2hourly static oral misoprostol solution for induction of labor. *American Journal of Obstetrics&Gynecology* APRIL 2017. [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(16\)32169-X/pdf](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(16)32169-X/pdf)
5. Rajlaxmi Mundhra, Manika Agarwal. Fetal Outcome in Meconium Stained Deliveries. *J Clin Diagn Res*. 2013 Dec;7(12):2874-6. doi: 10.7860/JCDR/2013/6509.3781. Epub 2013 Dec 15.
6. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 6. Art. No.: CD001338. DOI: 10.1002/14651858.CD001338.pub3.
7. Bolla D, Weissleder SV, Radan AP, et al. Misoprostol vaginal insert versus misoprostol vaginal tablets for the induction of labour: a co-hort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18:149 <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1788-z>
8. Lenita Wannmacher MISOPROSTOL (Low dose for labour induction at term). https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/Misoprostol_safety_review.pdf
9. Gülmezoglu AM, Crowther CA, Middleton P, Heatley E. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD004945. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004945.pub3>. Review
10. Duro Gómez J, Garrido Oyarzún MF, Rodríguez Marín AB, de la Torre González AJ, Arjona Berral JE, Castelo-Branco C. Vaginal misoprostol and cervical ripening balloon for induction of labor in late-term pregnancies. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43(01):87-91

(received 21.02.2021, published online 29.03.2021)

(одержано 21.02.2021, опубліковано 29.03.2021)

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

I acknowledge the presence of my Residence supervisor during my residence program Dr. **Smiyan Svitlana Anatoliivna** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor.

I acknowledge the assistance of the special-care nurse's team, record teams as well as the management of Kivulini medical center for making this study possible.

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the Kivulini Medical Center Ethics Committee.

Information about the authors

L. F. Kasungu – Clinical Residency, Department of Obstetrics, Gynecology and Family Planning, Sumy State University, Sumy, Ukraine

Abstract

I. V. Lutai,
A. S. Ivanova,
T. A. Husieva,
*Sumy State University, Sumy,
Ukraine*

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF LYME BORRELIOSIS

Lyme borreliosis (LB) is the most common transmissible disease of tick-borne origin. This disease is a significant medical challenge due to the damage to many organs and systems and the tendency to chronicity and long-term disability in the future. Currently, there is an upward trend in the incidence of Lyme disease in Sumy Oblast. Thus, in Ukraine in 2015 the incidence was 7.96 per 100,000 population, and in 2019 it increased to 10.62. The average level of indicators was exceeded in Kyiv Oblast (29.0), Cherkasy Oblast (25.4), Vinnytsia Oblast (23.09), Sumy (25.89) Oblast, and Kyiv (2.54). The peak of tick activity in Ukraine is registered in May and has increased by 4.23 times. The maximum number of patients falls within the working population and causes significant state financial damage.

The increase in the number of cases indicates a spread of Lyme disease in Sumy Oblast. In order to prevent the spread, it is necessary to study all possible causes of this disease and find ways to eliminate them. This was the ground for the creation of a unified anonymous questionnaire, which covers the main issues regarding this disease from the standpoint of different population groups.

A unified anonymous "Questionnaire for Lyme disease patients" contains 16 multiple choice questions and an option for comments. The first group of questions concerned gender, age, and social data of respondents (the largest part of patients fell within the working population – 42.86%). The next group of questions clarified the epidemiological features of this pathology (circumstances, date, time, location, body part bitten). Most often tick bites occurred during walks in the urban forests (42.86% of cases). Most respondents reported that tick bites had happened in June and July (39.29%).

Other questions were designed to determine patients' awareness about Lyme borreliosis prevention. The next group of questions was aimed at clarifying the clinical features of the disease (lower extremities were the most frequent site of a tick bite) (46.43%), with erythema dominating among the clinical manifestations of Lyme borreliosis (91.07%).

According to the anonymous questionnaire, we analyzed and evaluated awareness of diagnosis, clinical signs, and measures of

Lyme disease prevention in the patients who were receiving treatment at Municipal Non-Commercial Enterprise of Sumy Regional Council "Medical Clinical Center of Infectious Diseases and Dermatology Named After Z. Krasovytskyi" and SSU University Clinic.

Keywords: borreliosis, survey, questionnaire, ticks.

Corresponding author: i.lutai@kinf.sumdu.edu.ua

Резюме

**І. В. Лутай,
А. С. Іванова,
Т. А. Гуссва,**
*Сумський державний університет,
м. Суми, Україна*

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ

Лайм-бореліоз (ЛБ) є найпоширенішим трансмісивним захворюванням, що передається кліщами. Дана хвороба є значною медичною проблемою з огляду на можливість ураження багатьох органів і систем, схильністю до хронізації та тривалої втрати працездатності та інвалідності. На даний час існує тенденція до зростання захворюваності на хворобу Лайма в Сумській області. Так, в Україні у 2015 р. інцидентність складала 7,96 на 100 тис. населення, а у 2019 р. – зросла до 10,62. Перевищення середнього рівня показників реєструється у Київській (29,0), Черкаській (25,4), Вінницькій (23,09), Сумській (25,89) областях та м. Київ (2,54). Пік активності кліщів в Україні реєструється в травні, який збільшився у 4,23 раза. Найбільший відсоток хворих припадає на працездатне населення, та завдає значних збитків державі.

Збільшення кількості випадків захворювання говорить про масове поширення збудників хвороби Лайма у Сумській області. Для того, щоб попередити їх розповсюдження, необхідно вивчити усі можливі причини даної хвороби та знайти шляхи їх вирішення. Це і стало підставою для створення уніфікованого анонімно-опитувальника, який висвітлює основні питання стосовно даного захворювання з позиції різних категорій населення.

Уніфікована анонімна «Анкета хворого на хворобу Лайма» вміщує 16 питань із варіантами відповідей та можливістю вносити власні коментарі. Перша група запитань стосується гендерних, вікових та соціальних даних осіб, що проходять анкетування (найбільший відсоток хворих припадає на працездатне населення (42,86 %). У наступній групі запитань з'ясовуються епідеміологічні особливості даної патології (обставини, дата, час, місцевість, локалізація присмокування кліща). Найчастіше напади кліщів відбувалися при відвідуванні лісопаркових осередків міста, що встановлено у 42,86 % випадків та більша частина опитаних відмічають напади кліщів у червні та липні, що становить 39,29 %.

Інші питання спрямовані на знання профілактики Лайм-бореліозу. Наступна група запитань направлена на з'ясування клінічних особливостей перебігу хвороби (частим місцем присмокування кліща є нижні кінцівки (46,43 %), серед клінічних форм Лайм-бореліозу переважає еритемна (91,07 %).

За даними анонімного анкетування було проаналізовано та оцінено інформованість хворих, які отримували лікування в КНП СОР МКЦИХТД імені З. Й. Красовицького та Університетській

клініці СумДУ, щодо діагностики, клінічних ознак та заходів профілактики хвороби Лайма.

Ключові слова: бореліоз, опитування, анкета, кліщі.

Автор, відповідальний за листування: i.lutai@kinf.sumdu.edu.ua

Introduction

Lyme borreliosis (LB) is the most common transmissible disease of tick-borne origin. This disease is a significant medical challenge due to the damage to many organs and systems and the tendency to chronicity and long-term disability in the future. LB was first diagnosed as an individual disease in 1976 in Old Lyme, Connecticut, USA [1].

In 1982, W. Burgdorfer discovered the causative agent of this disease when studying the intestinal contents of the Ixodes mite and showed that the disease was of spirochetic nature [3].

Official statistics records on the incidence of Lyme disease in various countries around the world were started in the 80s of the 21st century. Over the past 20 years, the number of reported cases in the United States has tripled and has been steadily increasing in the northern regions of Europe [4]. Tens of thousands of new infections are reported every year. In the United States, LB accounts for > 90% of all reported transmissible diseases, which is ≈300,000 cases per year. LB ranks second among the fastest spreading infectious disease trailing only the HIV infection. Numerous epidemiological studies confirm that the average annual number of reported LB cases in Europe exceeds 65,400 (the incidence rate varies from 1 to 350 per 100,000 population), including some regions with more than 100 cases per 100,000 population annually (Slovenia, Germany and Austria, the Baltic coast, southern Sweden, and some islands in Estonia and Finland) [4]. In the south of Sweden, 69 cases of Lyme disease were registered per 100,000 people in 2019, with a peak incidence at the age of 5–9 years and 60–69 years. The incidence of Lyme borreliosis in Slovenia is 206 cases per 100,000 population, and in Austria, it is 135 per 100,000 population, which are the highest rates in Europe [5]. The incidence of verified disseminated LB cases in Finland has increased from 44 per 100,000 in 2011 to 61 per 100,000 in 2018 [6].

Epidemiological indicators of Lyme borreliosis (LB) incidence in the countries neighboring Ukraine are also indicative of the urgency of this problem [7]. In the Republic of Belarus, the values increased by 15 times in 1996–2012 – from 0.74 to

11.6 per 100,000 population. In Poland in 2013, the incidence of LB increased by 45% as compared to 2012 and amounted to 33.3 per 100,000 population [8].

Official registration of patients with Lyme disease in Ukraine started in 2000, with 58 LB infection cases detected (which was 0.12 per 100,000 population). According to the Laboratory Center of Ukraine, 4,482 people contracted tick-borne borreliosis (10.62 per 100,000 population) in 2019. Thus, the incidence of Lyme disease has increased by 88 times over a 19-year period of official statistics recording. Analysis by regions of Ukraine revealed high LB incidence in Kyiv Oblast, Vinnytsia Oblast, Zhytomyr Oblast, Poltava Oblast, Sumy Oblast, Ternopil Oblast, Cherkasy Oblast, Chernihiv Oblast. However, despite a 20-year period of research, LB still remains one of the "new" nosologies and is paid too little attention [9].

In Ukraine, LB takes a dominant place in the structure of infectious pathologies according to the degree of negative impact on public health. Based on the results of studies, *Borrelia burgdorferi* was found to be the cause of unexplained neurological (16.7%) and pseudorheumatological (20.7%) pathologies [2].

Untimely diagnosis and treatment lead to late-onset lesions of various organs and systems, which in turn makes conditions for chronicity (in 3.5–10.6% of total cases), long-term disability, and in some cases mortality. Chronic LB can mimic the clinical picture of multiple sclerosis, Alzheimer's disease, Lyme-induced arthritis, systemic scleroderma, chronic fatigue syndrome, fibromyalgia and others [2].

Many factors contribute to the annual spread of natural sites of infection and create the conditions for *Borrelia burgdorferi* transmitting agents and reservoirs in Ukraine. These include irrational use of natural resources disregarding environmental requirements, changes in the structure of vegetation and climate, no insecticide-acaricide treatments for many years [10].

Thus, the rapid spread of Lyme borreliosis in Ukraine and in the world as a whole, lack of public vigilance towards this disease, frequency of chronicity of the process, and frequent adverse

effects make it necessary to assess public awareness about the etiology, transmission, diagnosis, treatment, and prevention of this disease.

Objective. To study clinical and epidemiological features of Lyme borreliosis and to assess public awareness about the disease.

Materials and methods. The study was conducted using a sociological survey (face-to-face, one-time, individual) under conditions of confidentiality.

The study was conducted at Municipal Non-Commercial Enterprise of Sumy Regional Council "Medical Clinical Center of Infectious Diseases and Dermatology Named After Z. Krasovyt'skyi" and SSU University Clinic. We surveyed a total of 56 subjects who were undergoing outpatient and inpatient treatment for Lyme disease.

Statistical processing of the results was performed using the Microsoft Office software package. Student's t-test was used to calculate the significance of the difference between quantitative traits in groups; the dependence of traits was evaluated using the Pearson correlation coefficient.

Results and discussion. Among all surveyed subjects, women outnumbered men 1.2 to 1 (53.58% and 46.42%, respectively). The majority of respondents were young (47.86%) and middle-aged people (41.07%), the elderly respondents totaled 16.07%.

Among the surveyed, the distribution of subjects was as follows: forestry workers (the risk group) – 2 persons (3.57%), the military – 2 (3.57%), medical workers – 4 (7.14%), persons of retirement age and unemployed – 13 (23.22%), other professions (accountants, teachers, drivers, cashiers, security guards) – 35 (62.5%).

"How do you know about Lyme disease?" – 48.21% of respondents said that they had already had Lyme disease. 35.71% of subjects read about this disease, which is 2.2 times more as compared to those who had their relatives or acquaintances diagnosed with the disease (16.08%).

53.57% of respondents noticed the tick bite, and 46.43% did not remember it. This may indicate that after a walk in a forest or other places inhabited by ticks, people do not carry out self- and mutual inspection to check for embedded ticks. Most respondents were bitten by ticks in Sumy – 37.50%, which is almost twice as much as the cases in Sumy district – 19.64%; 10.71% of cases were registered in Krasnopillia district and 7.14% – in Trostyanets district. 3.57% of subjects were bitten by ticks in Lebedyn district, Velyka Pysarivka district, Shostka district, and Romny district. In Nedrygailiv district and Okhtyrka district each 1.79% of subjects were bitten. Outside Sumy Oblast the comparative indexes are: in Chernihiv and Yavoriv district (Lviv Oblast) the rate is 3.57% (Fig. 1).

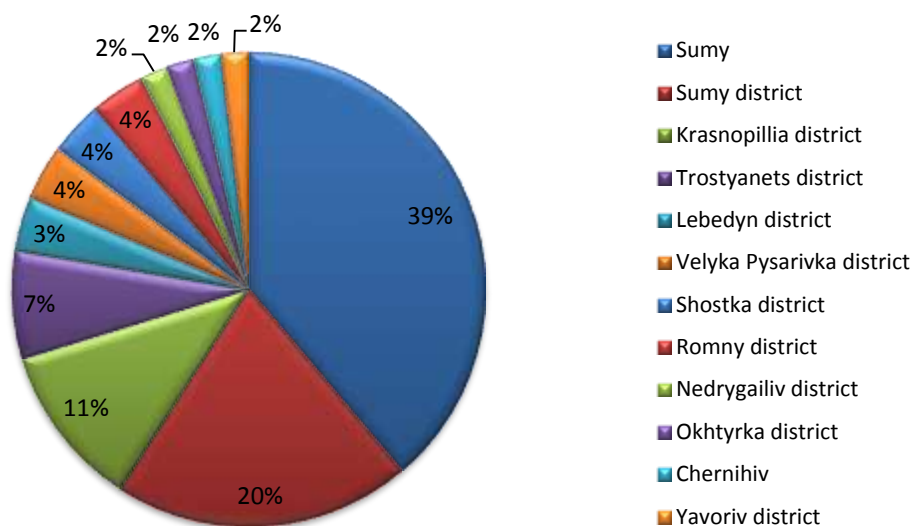


Figure 1 – Location of a tick bite event

Based on our observations, we registered different locations of tick bite event and different body parts bitten. Most often tick bites occurred during walks in the urban forests (42.86% of cases). During country cottage stay and work in the

backyard, tick bites were reported in 25.0% and 14.28%, respectively. In 17.86% of cases, tick bites were registered in the forest, where people were having their leisure time (picking berries, mushrooms) (Fig. 2).

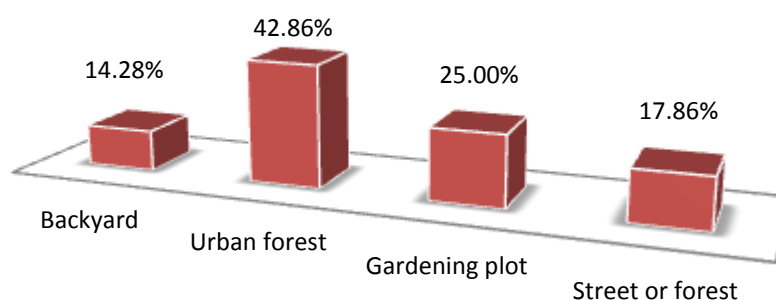


Figure 2 – Distribution of zoonotic foci

Most respondents reported that tick bites had happened in June and July (39.29%); 19.63% of cases happened in April-May; 17.86% – in August-September period and in October-November period each.

26.78% of respondents did not remember a tick bite, 46.43% of subjects noticed a tick bite once,

14.29% – twice, and 12.50% – remembered being bitten 3 times and more.

Most often the bites were observed on the lower extremities – 46.43%, trunk – 26.79%, abdomen – 12.50%, upper extremities – 10.71%, head – 8.93%, neck – 1.79% (Fig. 3)

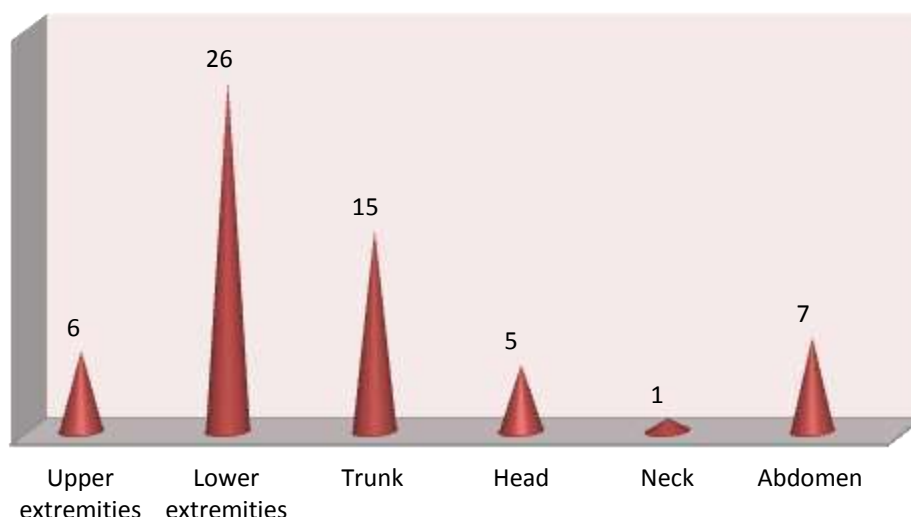


Figure 3 – The body part bitten

Only 7.14% of ticks were removed by surgeons. Half of the respondents (50%) removed the tick themselves, 14.29% of subjects had it removed by the other person. 5.36% of subjects disinfected the bite site, 8.93% of respondents lubricated the site with oil, which is strictly prohibited.

78.57% of people did not receive antibiotics and did not realize that they were meant to do so. 21.43% of subjects undertook preventive treatment for borreliosis, of whom 66.68% received doxycycline, 16.66% received ampicillin and 16.66% took other antibiotics. Of these, 4 respondents (33.33%) underwent a course of antibiotic prophylaxis for as long as 1 to 3 days and 4 persons (33.33%) – for 10

days. A few patients (2 – 16.68%) had a prophylactic course using antibiotics for as long as 5 to 7 days. 8.33% of subjects took antibiotics for as long as 10–14 days and 8.33% – for more than 14 days.

Most respondents reported erythema migrans (91.07%). Erythema migrans appeared as a red macula or papule at the tick bite site. 62.74% of respondents reported redness on day 15 and later, 23.53% – on day 10 to 15, and 13.73% of patients observed erythema up to the 10th day after a tick bite.

The redness area around the bite site expanded and separated from the unaffected skin by a bright red border. The size of the erythema ranged 3 to 70

cm. The color intensity of the affected skin was uniform; sometimes at the site of erythema, a few red rings with central clearing appeared – a "bull's eye" pattern (Fig. 5). In some patients, the signs of the disease were limited to skin lesions at the site of a tick bite and mild general symptoms.

Most commonly, erythema was localized on the lower extremities (66.67%), less often – on the body (25.49%) and upper extremities (13.73%). In a small

number of patients, there were: fatigue (48.21%), performance impairment (42.86%), muscle and joint pain (39.29%). 21.43% of subjects had a fever. Sweating and chills were reported by 17.86% of patients, reduced vision was observed in 7.14%, and high blood pressure – in 7.14% of respondents. Memory impairment was registered in 5.36% of subjects, other complaints were observed in 8.93% of patients (Fig. 4).

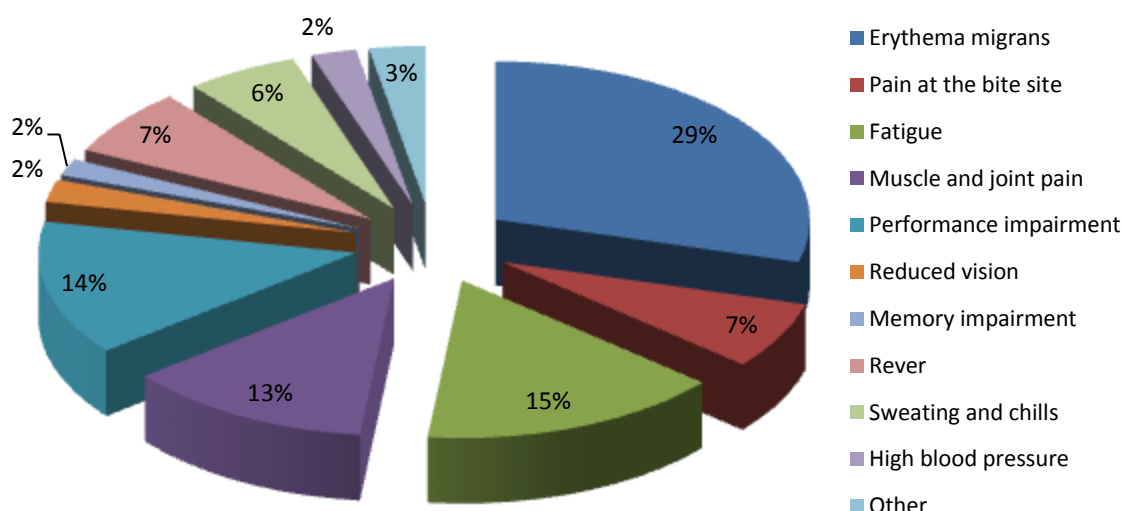


Figure 4 – Clinical signs of Lyme disease



Figure 5 – Primary affect and erythema migrans at the tick bite site (5a – a 56-year-old male patient; 5b – a 34-year-old female patient)

Conclusions

1. The largest part of patients falls within the working population (42.86%), which leads to significant material damage to the state.
2. Most often tick bites occurred during walks in the urban forests (42.86% of cases).
3. The lower extremities were the most

frequent site of a tick bite (46.43%).

4. Erythema dominated among the clinical manifestations of Lyme borreliosis (91.07%), though joint and nervous system damage were also common.

5. The survey of people bitten by ticks demonstrated poor public awareness of prevention measures and correct methods of tick removal.

Prospects for future research

The study of the clinical and epidemiological situation regarding Lyme borreliosis in 2021 is to be a promising direction.

References

1. Lutai I, Chemych M. Lyme disease. Modern issue condition (Literature review). *Eastern Ukrainian Medical Journal* 2020;8(2):230-241. Retrieved from: <https://doi.org/10.21272/eumj>
2. Popovych O. Lyme-borreliosis: the modern problem of infectology. *Actual infectology* 2016; 3(12):114-122. doi: 10.22141/2312-413x.3.12.2016.81725
3. Marm Kilpatrick A, Andrew D, Dobson M, Taal Levi, Daniel J. Salkeld, Andrea Swei, Howard S. Ginsberg, Anne Kjemtrup, Kerry A. Padgett, Per M. Jensen, Durland Fish. Lyme disease ecology in a changing world: consensus, uncertainty and critical gaps for improving control. *Royal Society* 2017 Retrieved from: <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0117>
4. Rizzoli A, Hauffe H, Carpi G. Lyme borreliosis in Europe. *Eurosurveillance*. 2011;16(21)
5. Meyerhoff J, Steele R, Zaidman G. Lyme Disease Clinical Presentation. 2019.
6. Sajanti E, Virtanen M, Helve O, Kuusi M. Lyme Borreliosis in Finland. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(8):1282–1288. doi: 10.3201/eid2308.161273
7. Golubovskaia O, Andreichin M, Shkruba A et al, *Infektsionnye bolezni* [Infectious Diseases]. Kyiv: Medicina; 2014, 784p.
8. Lutai I, Chemych M, Sinuyka V. Lyme disease dissemination in Ukraine. *Medicina*. 2020;56(1):241
9. Chemych M, Lutai I, Husieva T, Ivanova. Lyme disease in Ukraine. International public health conference: Public health in Ukraine—modern challenges and developing prospects. 2020; Sumy, Ukraine
10. Klyus V. Clinical and instrumental features of chronic forms of Lyme disease with a predominant lesion of the nervous system and improvement of their treatment tactics - 2018.

(received 26.02.2021, published online 29.03.2021)

(одержано 26.02.2021, опубліковано 29.03.2021)

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Відомості про авторів/Information about the authors

Лутай Інна Валеріївна
аспірант кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету
вул. Івана Виговського 6 кв. 113, м. Суми, 40007
тел. +380990414914

Іванова Анна Сергіївна
студентка групи ЛС – 530, медичного інституту СумДУ
вул. Курська 33, кв. 2, м. Суми, 40007
тел. +380992667935

Гусєва Тетяна Андріївна
Студентка групи ЛС – 530, медичного інституту СумДУ
Сумський район, смт. Степанівка, вул. 40 років Перемоги, 2, 42305
тел. +380956482647

Abstract

Yu. O. Smiianova,
Sumy State University, Sumy,
Ukraine

**PLASMA CONCENTRATION OF ENDOTHELIN-1
IN PATIENTS WITH HYPERTENSION ASSOCIATED WITH
OBESITY, DEPENDING ON THE LYS198ASN
POLYMORPHISM OF THE ENDOTHELIN-1 GENE**

Endothelial dysfunction is considered one of the main mechanisms for the further development of arterial hypertension (AH) and its complications, and endothelin-1 (ET-1) plays one of the key roles in this process. Endothelium is drawn into the pathological process at the earliest stages of AH development. ET-1 is currently considered as a marker and predictor of the stage and consequences of AH, chronic heart failure (CHF), coronary heart disease (CHD), in particular, acute myocardial infarction (MI), heart rhythm disorders, pulmonary hypertension, atherosclerotic vascular injury, target vascular disorders.

One factor that may influence the level of ET-1 is the endothelin-1 gene Lys198Asn polymorphism, which is considered by many researchers as a possible genetic marker of AH. However, the effect of this polymorphism on the level of plasma ET-1 level in patients with AH of varying severity in Ukraine is understudied.

The basis of this work were the materials of a complete examination of 160 patients with a verified diagnosis of AH I, stage II of 1, 2, 3 degrees (main group) and 110 apparently healthy persons (control group). Patients of the main group were divided into three subgroups: 1st group – 75 patients with normal body weight; 2nd group – 48 overweight patients; 3rd group – 37 patients with alimentary obesity. In obese patients, the waist circumference in women was around 103 (96–115) cm, and in men – 108 (105–116) cm, which indicates an abdominal type of obesity in these patients.

As a result of the study, it was found that the level of ET-1 is higher in patients with AH who suffer with overweight and obesity as compared with patients with AH and normal body weight. Also, the peptide level depends on the genotype of patients and is higher in AH patients with the genotype Asn198Asn and Lys198Asn as compared to carriers of the genotype Lys198Lys.

Key words: Lys198Asn polymorphism, genotype, endothelin-1, gene of endothelin-1.

Corresponding author: y.smiianova@ukr.net

Резюме

Ю. О. Сміянова,
Сумський державний університет,
м. Суми, Україна

ПЛАЗМОВА КОНЦЕНТРАЦІЯ ЕНДОТЕЛІНУ-1 У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ПОЄДНАНУ З ОЖИРІННЯМ, ЗАЛЕЖНО ВІД LYS198ASN ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ЕНДОТЕЛІНУ-1

Ендотеліальну дисфункцію розглядають як один із основних механізмів формування артеріальної гіпертензії (АГ) та її ускладнень, а ендотелін-1 (ЕТ-1) відіграє в цьому одну із ключових ролей. Ендотелій втягується в патологічний процес на ранніх етапах розвитку АГ. ЕТ-1 у даний час розглядають як маркер АГ, хронічної серцевої недостатності (ХСН), ішемічної хвороби серця (ІХС), зокрема гострого інфаркту міокарда (ІМ), порушень ритму серця, легеневої гіпертензії, атеросклеротичного пошкодження судин, специфічних судинних порушень.

Одним із факторів, що може впливати на рівень ЕТ-1, є Lys198Asn поліморфізм гена ЕТ-1, який багатьма дослідниками розглядається як можливий генетичний маркер АГ. Однак вплив даного поліморфізму на рівень ЕТ-1 у плазмі крові пацієнтів з АГ різної тяжкості в Україні є маловивченим.

Основою роботи були матеріали комплексного обстеження 160 пацієнтів із верифікованим діагнозом АГ І, II стадії 1, 2, 3 ступеня (основна група) та 110 практично здорових осіб (група контролю). Пацієнти основної групи були розділені на три групи: 1 група – 75 пацієнтів з нормальною масою тіла; 2 група – 48 пацієнтів з надлишковою масою тіла; 3 група – 37 пацієнтів з ожирінням аліментарного характеру. У хворих з ожирінням окружність талії у жінок склала 103 (96–115) см, а у чоловіків 108 (105–116) см, що свідчить про абдомінальний тип ожиріння.

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що рівень ЕТ-1 вищий у пацієнтів хворих на АГ з надлишковою масою тіла та ожирінням порівняно з хворими на АГ з нормальною масою тіла. Рівень пептиду залежить від генотипу пацієнтів і є вищим у хворих на АГ з генотипом Asn198Asn та Lys198Asn порівняно з носіями генотипу Lys198Lys.

Ключові слова: Lys198Asn поліморфізм, генотип, ендотелін-1, ген ЕТ-1.

Автор, відповідальний за листування: y.smiianova@ukr.net

Вступ

Протягом останніх років проведено велику кількість досліджень, які показали важливу роль ендотелію в розвитку серцево-судинних захворювань. Ендотелій судин – це моношар клітин, що вистеляє внутрішню стінку артерій, вен і капілярів та знаходиться в прямому контакті з компонентами і клітинами крові. Ендотелій – це не тільки бар'єр між кров'ю і тканинами, а й ендокринний орган. Він активно контролює ступінь розслаблення і звуження судин, а також екстравазацію розчинених речовин, рідини, макромолекул і гормонів, а також тромбоцитів і клітин крові. Контролюючи тонус

судин, клітини ендотелію регулюють кровотік. Вони також направляють запальні клітини до чужорідних матеріалів, ділянок, які потребують ремонту або захисту від інфекцій. Крім того, ендотеліальні клітини відіграють важливу роль в контролі в'язкості крові, адгезії і агрегації тромбоцитів, активації лейкоцитів, адгезії і трансміграції. Вони також строго підтримують баланс між згортанням і фібринолізом і грають важливу роль в регуляції імунних відповідей, запалення і ангиогенезу [1]. Хоча ендотелій виконує ряд важливих функцій, термін «ендотеліальна дисфункція» зазвичай використовується для опису порушення його судино-

розширюючої здатності. Все частіше визнається, що це пов'язано з АГ [2]. На найбільш ранніх етапах розвитку АГ в патологічний процес включається ендотелій судин, що виділяє ET-1, який володіючи вазоконстрикторною дією, бере участь в регуляції судинного тону, підвищення якого відіграє важливу роль в розвитку і прогресуванні ряду серцево-судинних захворювань [3, 4].

Одним із факторів, що можуть впливати на рівень ET-1, є Lys198Asn поліморфізм гена ET-1, який багатьма дослідниками розглядається як можливий генетичний маркер АГ [5]. Однак вплив поліморфізму гена ET-1 на рівень цього пептиду у плазмі крові в пацієнтів із АГ різної тяжкості в Україні є маловивченим.

Мета роботи – покращити діагностику АГ поєднаної з ожирінням за допомогою визначення плазматичного рівня ET-1 залежно від Lys198Asn поліморфізмом гена ET-1.

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 160 пацієнтів із верифікованим діагнозом АГ I, II стадії 1, 2, 3 ступеня (основна група) та 110 практично здорових осіб (група контролю). Діагноз АГ встановлювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу, фізикального обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження згідно з наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 року та клінічними рекомендаціями з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC), 2018. Серед обстежених хворих було 83 жінки (51,9 %) і 77 чоловіків (48,1%) у віці 38–89 років. Пацієнти основної групи були розділені на три групи: 1 група – 75 пацієнтів з нормальною масою тіла; 2 група – 48 пацієнтів з надлишковою масою тіла; 3 група – 37 пацієнтів з ожирінням аліментарного характеру. У хворих з ожирінням окружність талії у жінок склала 103 (96–115) см, а у чоловіків 108 (105–116) см, що свідчить про абдомінальний тип ожиріння. У групу контролю увійшло 110 практично здорових осіб, серед них 78 жінок (70,9 %) і 32 чоловіків (29,1 %) у віці 20 – 82 роки. Усі пацієнти основної групи були обстежені за єдиним планом, що включав наступні етапи: опитування скарг, збір анамнезу, проведення фізикального обстеження пацієнта, вимірювання офісного АТ, антропометричні дослідження, проведення лабораторних досліджень: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові з визначенням кон-

центрації глюкози та ліпідного спектру, креатиніну; проведення інструментальних досліджень: електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіоскопія (ЕхоКС), офтальмоскопія; проведення медико-генетичних досліджень: визначення поліморфізму Lys198Asn за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з наступним аналізом довжини рестрикаційних фрагментів. Дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженнях із подальшим забором венозної крові на генетичний аналіз.

ІМТ розраховували як відношення маси тіла (в кг) до квадрату зросту (в м²). У хворих з ожирінням окружність талії у жінок склала 103 (96–115) см, а у чоловіків 108 (105–116) см, що свідчить про абдомінальний тип ожиріння.

Концентрацію ET-1 у плазмі крові обстежували визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою набору реактивів «Human ET-1 (Endothelin 1) ELISA Kit» фірми «Elabscience» (США) та апарату для проведення ІФА «Stat Fax 303 Plus» (США).

Результати та обговорення

У результаті аналізу даних генотипування встановлено, що у групі контролю серед обстежених осіб генотип Lys198Lys трапляється з частотою 60,0 % (n = 66), генотип Lys198Asn – 37,3 % (n = 41), а генотип Asn198Asn – 2,7 % (n = 3). Частота розподілу алелей у цій групі становить: алель Lys – 78,6 %, алель Asn – 21,4 %.

У хворих на АГ (основна група) генотип Lys198Lys гена ендотеліну-1 трапляється з частотою 46,3 % (n = 74), генотип Lys198Asn – 45,6 % (n = 73), а генотип Asn198Asn – 8,1 % (n = 13). Частота розподілу алелей у цій групі становить: алель Lys – 69,1 %, алель Asn – 30,9 %. Показник χ^2 розрахований за критерієм Пірсона, дорівнює 0,036, що свідчить про існування різниці розподілу поліморфних варіантів гена ET-1 за Lys198Asn поліморфізмом у хворих на АГ та практично здорових осіб.

В групі контролю переважає генотип Lys198Lys та алель Lys гена ET-1, що відповідає результатам дослідників Казахстану, Уго-

рщини та м. Вінниця (Україна) [6, 7, 8]. У пацієнтів з АГ різної тяжкості також превалює генотип Lys198Lys та алель Lys, що відповідає низці інших досліджень. Так, у роботі Л. О. Мінущіної показано, що у хворих чоловічої та жіночої статі як з ускладненою, так і з неускладненою АГ, відзначена велика частота носійства Lys198Lys генотипу [9].

Середня концентрація ET-1 зростає у носіїв Lys198Asn та Asn198Asn генотипів, що може вказувати на причетність алеля Asn до рівня даного пептиду у бік збільшення. Між носіями Lys198Lys та Lys198Asn є різниця концентрації пептиду в плазмі крові ($p < 0,05$). У носіїв генотипу Lys198Lys рівень ET-1 нижчий в 2,1 рази порівняно з носіями Lys198Asn генотипу та в 3 рази порівняно з Asn198Asn генотипом ($p_1 = 0,037$; $p_2 = 0,04$). Рівень ET-1 у носіїв Lys198Asn нижчий в 1,3 рази порівняно з носі-

ями Asn198Asn генотипу ($p = 0,035$) (рис. 1). Такі ж результати були отримані Палагнюк Г. О. [10]. Встановлено, що при будь-якому варіанті перебігу АГ носійство алеля Asn асоціюється з вищою плазмовою концентрацією пептиду. Отримані дані подібні до результатів Е. М. Березикової, де пацієнти з генотипом Asn198Asn мали вірогідно вищий рівень ET-1, ніж гомозиготи Lys198Lys, проте різниці між генотипами Lys198Asn та Asn198Asn, Lys198Asn та Lys198Lys не була встановлена [5]. У мешканців Владикавказу носійство алеля Asn асоціюється з вищим рівнем ET-1 в плазмі крові, ніж у пацієнтів з генотипом Lys198Lys [11]. Vadapalli S. et. al. показав протилежні дані – особи з АГ, що мають генотип Asn198Asn, мають більший рівень ET-1 в плазмі крові, порівняно з хворими з генотипом Lys198Lys, проте достовірної різниці не виявлено [12].

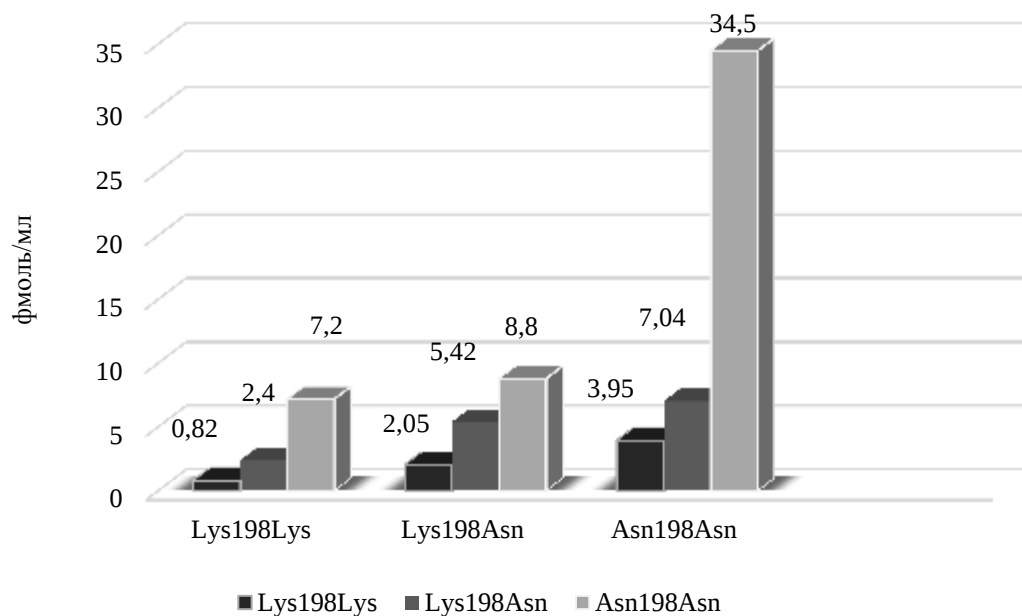


Рисунок 1 – Плазмовею концентрація ендотеліну-1 залежно від Lys198Asn поліморфізму гена ендотеліну-1 у хворих артеріальною гіпертензією

Відомо, що ожиріння може впливати на рівні біомаркерів, тому було розраховано плазмову концентрацію ET-1 у хворих на АГ при різному ІМТ.

У пацієнтів з АГ, що мають нормальну масу тіла, середня плазмовею концентрація пептиду достовірно є нижчою, порівняно з пацієнтами з надмірною масою тіла та ожирінням.

Рівень плазмового ET-1 є різним для досліджуваних груп ($p = 0,013$). Плазмовею концентрація пептиду в 2,5 рази вища у 2 групі порівняно з 1 ($p = 0,04$). Різниці між 2 та 3 групою немає ($p = 0,535$). При наявній різниці середнього рівня ET-1 між I та III групами, ця різниця не набула статистично значущого значення ($p = 0,067$) (Рис.2).

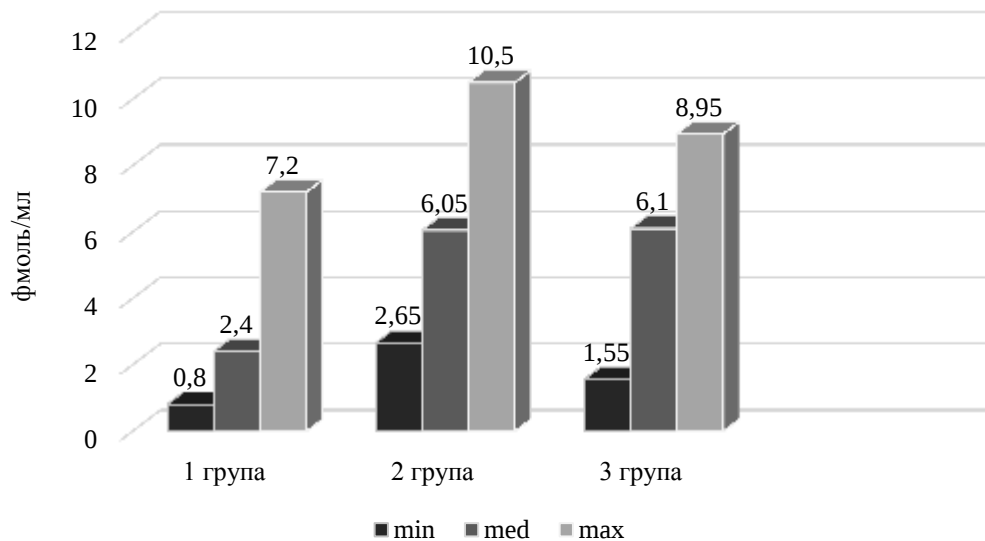


Рисунок 2 – Середня плазмова концентрація ЕТ-1 у хворих на артеріальну гіпертензію з різним ІМТ

Згідно даних літератури, рівень ЕТ-1 змінюється залежно від наявності ожиріння. Е. Diamanti-Kandarakis та співавт. (Греція) показали, що у жінок з ожирінням та без ожиріння рівень ЕТ-1 не відрізнявся [13]. Однак, італійськими та польськими вченими показано, що у нормотензивних осіб з ожирінням рівень ЕТ-1 вірогідно вищий, ніж при відсутності надмірної

маси тіла [14, 15]. Зниження ІМТ призводило до достовірного зниження плазмової концентрації ЕТ-1 [16].

Рівень ЕТ-1 у групах пацієнтів з різною масою тіла не залежить від Lys198Asn поліморфізму гена ЕТ-1 ($p_1 = 0,877$, $p_2 = 0,127$, $p_3 = 0,768$ відповідно) (табл. 1).

Таблиця 1 – Плазмова концентрація ендотеліну-1 у хворих на артеріальну гіпертензію з різним індексом маси тіла залежно від Lys198Asn поліморфізму гена ендотеліну-1

ІМТ \ Генотип	1 група, n = 75	2 група, n = 48	3 група, n = 37
Lys198Lys	2,42 (0,84–7,20)	2,60 (0,92–7,64)	4,20 (1,50–5,75)
Lys198Asn	2,32 (1,81–8,15)	5,55 (2,32–8,10)	6,02 (1,05–9,60)
Asn198Asn	0	12,4 (4,22–37,3)	6,45 (3,67–15,07)
p, Краскела-Уолліса	0,877	0,127	0,768

Рівень ЕТ-1 є однаковим у хворих на АГ з різними стадіями ($p = 0,072$). При визначенні рівня ЕТ-1 у хворих на АГ з різним ІМТ встановлено, що для 1 групи рівень ЕТ-1 є однаковим для всіх стадій АГ ($p_1 = 0,226$). Проте у пацієнтів з ожирінням з АГ II стадії плазмова концентрація ЕТ-1 вища порівняно з I стадією в 4,6 разів ($p_3 = 0,012$). При аналізі даних літератури були знайдені схожі результати. А. Hoffman та співавт. (Ізраїль), В. С. Letizia та співавт. (Італія), L. Aziza та співавт. (Індонезія) не виявили різниці у рівні ЕТ-1 між особами з АГ та контрольною групою [17, 18, 19]. Наші результати не співпа-

дають з дослідженнями В. В. Петровської [20]. Г. В. Вільчинського [21]. С. О. Степанець дослідив, що у чоловіків з АГ I та II стадій плазмові концентрації ЕТ-1 вищі, ніж в групі контролю, а найвищий рівень пептиду встановлений у чоловіків з АГ II ст. [22].

Рівень ЕТ-1 не є однаковим у хворих на АГ з різними ступенями ($p = 0,047$). ЕТ-1 вищий у хворих з 3 ступенем АГ. Рівень ЕТ-1 у хворих на АГ 3 ступеня вищий за рівень ЕТ-1 у хворих на АГ 2 ступеня в 2,2 рази ($p = 0,022$). Концентрація ЕТ-1 у хворих на АГ 1 ступеня та АГ 3 ступеня не відрізняється ($p = 0,536$) (табл. 2).

Таблиця 2 – Плазмова концентрація ендотеліну-1 у хворих на артеріальну гіпертензію з різним індексом маси тіла залежно від ступеня артеріальної гіпертензії, фмоль/мл ($M \pm m$)

ІМТ Ступінь АГ	1 група, n = 75	2 група, n = 48	3 група, n = 37
1 ступінь, n = 15	3,3 (2,4–9,8) n = 10	3,4 (1,75–6,95) n = 3	8,4 (7,2–9,6) n = 2
2 ступінь, n = 106	2,3 (0,80–6,85) n = 57	4,6 (2,2–9,9) n = 29	3,15 (1,5–8,05) n = 20
3 ступінь, n = 39	3,05 (0,4–7,92) n = 8	6,7 (5,65–11,77) n = 16	6,1 (3,2–10,0) n = 15
p, Краскела-Уолліса	0,248	0,075	0,498

Висновки

Проаналізувавши отримані дані можна зробити висновок, що рівень ET-1 вищий у пацієнтів хворих на АГ з надлишковою масою тіла та ожирінням, порівняно з хворими на АГ з нормальною масою тіла. Концентрація пептиду підвищується залежно від ступеня АГ і є найвищою у хворих з 3 ступенем АГ. Рівень пептиду

залежить від генотипу пацієнтів і є вищим у хворих на АГ з генотипом Asn198Asn та Lys198Asn порівняно з носіями генотипу Lys198Lys. Отримані результати вказують на те, що визначаючи рівень ET-1 у хворих на АГ та враховуючи їхній генотип за Lys198Asn поліморфізмом гена ET-1, можна прогнозувати тяжкість АГ поєднаної з ожирінням.

Перспективи подальших досліджень

Подальше дослідження планується проводити у напрямку визначення впливу медикаментозної терапії на рівень ET-1 залежно від Lys198Asn поліморфізму гена ET-1.

References (список літератури)

- Krüger-Genge A, Blocki A, Franke R, Jung F. Vascular endothelial cell biology: an update. *International Journal of Molecular Sciences*. 7. 09. 2019; 20 (18): 4411. DOI: 10.3390 / ijms20184411.
- Mordi I, Mordi N, Delles C, Tzemos N. Endothelial dysfunction in human essential hypertension. *Hypertens*, 2016; Aug; 34(8):1464-72. doi: 10.1097/HJH.0000000000000965.
- Aflyatunova GN, Nigmatullina RR, Sadykova DI, Chibireva MD, Fugetto F, Serra R. Endothelin-1, nitric oxide, serotonin and high blood pressure in male adolescents. *Vasc Health Risk Manag*. 2018 Sep 18;14:213-223. doi: 10.2147/VHRM.S170317.
- Manini AF, Gibson CL, Miller ML, Richardson LD, Vargas-Torres CC, Vedanthan R, Hurd YL. Biomarkers of endothelial dysfunction in cocaine overdose and overdose-related cardiovascular events *Addict Biol*. 2021 Mar; 26 (2): e12901. doi: 10.1111/adb.12901.
- Berezikova EN. [Kliniko–geneticheskie i nejrogormonal'nye mekhanizmy razvitiya ishemicheskogo remodelirovaniya, apoptoza miokarda i serdechnoj nedostatochnosti: innovacionnaya strategiya personalizirovannoj diagnostiki, profilaktiki i lecheniya]: Avtoref. dis. dokt. med. nauk: 14.01.05. Tomsk, 2014. 49 s.
- Barath A, Endreffy, Bereczkin Cs. et al. Endothelin–1 gene and endothelial nitric oxidesynthase gene polymorphisms in adolescentswith juvenile and obesity–associatedhypertension. *Acta Physiologica Hungarica*. 2007; 94(1–2):49–66. DOI: 10.1556/APhysiol.94.2007.1-2.6.
- Dzholdasbekova AU, Gaipov AE. The Association Between Polymorphism of Lys198Asn of Endothelin–1 Gene and Arterial Hypertension Risk in Kazakh People. *Eur J Gen Med*. 2010; 7(2):187–191. <https://doi.org/10.29333/ejgm/82848>
- Palagnyuk GO, Pashkova YuP, Ruzhanska VO, Zhebel VM. [Sposib prohnouzuvannia ryzyku rozvytku neuskladnenoї

- hipertonichnoi khvoroby u cholovikiv vikom 40-60 rokiv]. *Materialy naukovo-praktychnoi konferentsii «Standarty diahnozyky ta likuvannia v klinitsi vnutrishnikh khvorob»*. [Materialy naukovo-praktychnoi konferentsii «Standarty diahnozyky ta likuvannia v klinitsi vnutrishnikh khvorob»]. – Vinnytsia, 15-16 kvitnia 2015. – S. 56-57.
9. Minushkina LO. Geneticheskie faktory pri gipertonicheskoy bolezni: svyaz' s osobennostyami techeniya, razvitiem oslozhenij, effektivnost'yu terapii: dissertatsiya doktora mediczinskikh nauk: 14.00.06. Moskva, 2008. – 288 s.
10. Palahniuk H. The relationship between plasma endothelin-1 concentrations and ET-1 gene polymorphism in men with essential hypertension. *Journal of Hypertension: the 26th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension*. Seul, September 24-29.2016;34:97.
DOI: 10.1097/01.hjh.0000500104.25775.91
11. Shcheglova EV. [Klinicheskoe i prognosticheskoe znachenie polimorfizma nekotorykh genov–kandidatov i markyrov endotelial'noj disfunkcii u bol'nykh, perenyosshih ostryy koronarnyy sindrom]. Avtoref. dis. kand. med. nauk: 14.00.05. Vladikavkaz, 2008. 23 s.
12. Vadapalli S, Rani HS, Sastry B. Endothelin-1 and endothelial nitric oxide polymorphisms in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics*, 15 Jun 2010, 1(3):208-213 PMID: 21537392
13. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, et al. Increased Endothelin-1 Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome and the Beneficial Effect of Metformin Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001; 86(10):4666–4673.
DOI: 10.1210/jcem.86.10.7904.
14. Głowińska B, Urban M, Hryniewicz A et al. Endothelin-1 plasma concentration in children and adolescents with atherogenic risk factors. *Kardiologia Pol.* 2004; 61(10):329–38 PMID: 15841114
15. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 362:7–13. DOI: 10.1016 / S0140-6736 (03) 13800-7.
16. Ferri C, Bellini C, Desideri G et al. Plasma Endothelin-1 Levels in Obese Hypertensive and Normotensive. *Men. Diabetes*. 1995; 44(4):431–436. DOI: 10.2337/diab.44.4.431.
17. Aziza L, Sja'bani M, Mubarika Haryana S et al. The Relationship Between Endothelin-1 and Hypertension on Mlati Population, Sleman, Yogyakarta, Indonesia. *J Indon Med Assoc*. 2011; 61(6):237–242.
18. Hoffman A, Grossman E, Goldstein DS, et al. Urinary excretion rate of endothelin-1 in patients with essential hypertension and salt sensitivity. *Kidney Int*. 1994; 45(2):556–560. <https://doi.org/10.1038/ki.1994.72>
19. Letizia C, Subioli S, Cerci S, et al. Effects of captopril on plasma endothelin-1 in patients with essential hypertension. *J Clin Basic Cardiol*. 1999; 2:75–77.
20. Petrovska VV, Zhebel VM. [Paraleli strukturno-funktsionalnykh pokaznykh miokarda ta kontsentratsii u plazmi S–natriiuretychnoho peptydu y endotelinu-1 u zhinok iz neuskladnenoiu hipertonichnoi khvoroboju]. *Aktualni pytannia farmacevtychnoyi i medychnoyi nauky ta praktyky*. 2014; 3(16):84–87. DOI: 10.13140/RG.2.1.4823.9768
21. Vilchynskyi HV, Franchuk SV, Zhebel VM. [Plazmovi kontsentratsii S-natriiuretychnoho peptydu ta endotelinu-1 u zhinok pisliamenopauzalnoho viku, khvorykh na hipertonichnu khvorobu riznoi stadii]. *Visnyk problem biologiyi ta medytsyny*. 2012; 1(91):100–103.
22. Stepanets SO. [Plazmovi kontsentratsii S-natriiuretychnoho peptydu ta endotelinu-1 u cholovikiv khvorykh na hipertonichnu khvorobu z riznymi henotypamy pyroksysom proliferator–aktyvuiuchykh retseptoriv hamma]. *Viomedical and biosocial anthropology*. 2013; 21:180–184

(received 24.02.2021, published online 29.03.2021)

(одержано 24.02.2021, опубліковано 29.03.2021)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Сміянова Юлія Олегівна, асистент кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини медичного інституту СумДУ.

Україна, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2 40007

e-mail: y.smiianova@ukr.net

+38 099 609 83 29

Abstract

Yu. V. Shkatula,
Yu. O. Badion,
Sumy State University, Sumy,
Ukraine

A POINT ON THE USE OF TEST ANIMALS IN EDUCATIONAL PROCESS

The article considers the issues of experiments on animals during the training process of medical students.

The objective of the work is to assess the possibility, necessity and expediency of experiments on animals during the training of medical students with identification of possible alternatives.

Materials and methods. An anonymous impersonal survey of 83 interns was conducted. The purpose of the experiments, animal species, methods of anesthesia, respondent's role in the experiment, and the level of acquired knowledge were investigated. As an option, the respondents offered an alternative to experiments on animals during the educational process.

Results. It was found that 47% of respondents perceive experiments on animals during training as an indispensable, traditional and common practice.

A significant part of respondents (33.7%) stated complete absence of new information obtained, 47% admitted that the level of knowledge obtained was moderate, and 19.3% reported considerable level of knowledge obtained.

Most respondents were not familiar with the same issue in other countries and with the relevant national laws and regulations.

In general, 86.7% of respondents expressed their negative attitude to causing harm to animals.

Conclusions. The practice of experiments on animals must be brought into accordance with legal requirements. It is unacceptable to use animals for educational purposes, if this goal can be achieved in other ways. Animal testing is justified only when there is a reason to expect that the results will significantly contribute to the solution of current scientific problems. The introduction of alternative methods and means in the educational process will improve the learning process and reduce the number of experiments on animals.

Keywords: medical education, test animals, experiment, bioethics.

Corresponding author: y.shkatula@med.sumdu.edu.ua

Резюме

Ю. В. Шкатула,
Ю. О. Бадіон,
Сумський державний університет, м. Суми, Україна

ПРО ВИКОРИСТАННЯ ПІДДОСЛІДНИХ ТВАРИН В ОСВІТНЬОМУ ПРОЦЕСІ

У статті розглянуті питання щодо проведення дослідів на тваринах під час навчання студентів-медиків.

Мета роботи – оцінювання можливості, необхідності та доцільності проведення дослідів на тваринах під час навчання студентів-медиків для визначення можливих альтернатив.

Матеріали та методи. Проведене анонімне неперсоніфіковане анкетування 83 лікарів-інтернів. Під час анкетування з'ясовували мету проведених дослідів, види тварин, методи знеболювання, роль респондента у процесі проведення експерименту та рівень одержаних знань. За бажанням респонденти пропонували альтернативу дослідів на тваринах під час здійснення навчального процесу.

Результати дослідження та обговорення. Установлено, що 47 % анкетованих сприймають проведення дослідів на тваринах під час навчання як обов'язкову, традиційну і загальноприйнятую практику.

Значна частина респондентів (33,7 %) висловила думку про повну відсутність одержаної нової інформації, 47 % назвали рівень одержаних знань помірним, лише 19,3 % – істотним.

Більшості анкетованих не відомий стан проблеми в інших країнах, і вони не ознайомлені з вітчизняними законами та постановами щодо захисту піддослідних тварин.

Загалом 86,7 % респондентів висловили своє негативне ставлення до заподіяння шкоди тваринам упродовж експерименту та поза ним.

Висновки. Практику проведення дослідів на тваринах необхідно привести у відповідність до законодавчих вимог. Неприпустимо використовувати тварин із навчальною метою, якщо ця мета може бути досягнута іншими шляхами. Експерименти на тваринах виправдані лише в тому разі, якщо є всі підстави очікувати, що їх результати істотно сприятимуть вирішенню актуальних наукових завдань. Розробка та імплементація альтернативних інноваційних методів навчання дозволить підвищити ефективність засвоєння знань та навичок і ліквідувати практику проведення експериментів на тваринах.

Ключові слова: медична освіта, піддослідні тварини, експеримент, біоетика.

Автор, відповідальний за листування: y.shkatula@med.sumdu.edu.ua

Вступ

Експериментальні дослідження в галузі медицини і біології, біохімії та фармакології проводяться з використанням піддослідних тварин [1, 2]. Традиційно лабораторних тварин широко використовують і в освітньому процесі в навчальних закладах медичного спрямування нашої країни. Рух щодо забезпечення гуманного поводження з піддослідними тваринами має досить тривалу історію.

У 1959 році W. M. Russel, R. L. Burch запропонували 3R-концепцію, що регламентує три базових принципи організації досліджень на

тваринах: reduction – максимально можливе зменшення кількості тварин, яких використовують для здійснення необхідних навчальних або наукових цілей; refinement – поліпшення, вдосконалення експериментальних методик для зниження (виключення) негативних (больових, стресових та інших) впливів на тварину; replacement – усунення тварин від роботи з проведення експериментів або навчання, якщо є можливість одержати аналогічні результати альтернативними методами [3, 4].

У 1984 році Консультативний комітет Всесвітньої організації охорони здоров'я з медичних

досліджень при Раді Європи затвердив Міжнародні рекомендації щодо проведення медико-біологічних досліджень із використанням тварин [5].

У березні 1986 року в Страсбурзі Радою Європи була прийнята «Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» [6].

В Україні загальні етичні вимоги щодо використання лабораторних тварин у медичних і біологічних експериментах були ухвалені Першим національним конгресом з біоетики у 2001 році [7].

У 2006 році було прийнято Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [8]. У статті 26, зокрема, зазначено:

«Використання тварин у наукових експериментах, біологічному тестуванні, навчальному процесі допускається лише в разі, якщо відсутня можливість заміни їх іншими альтернативними методами і об'єктами[...]

Процедури на експериментальних тваринах незалежно від їх цілей, за яких можлива небезпека травмування тварин або заподіяння їм гострих чи тривалих больових подразнень, проводяться в умовах знеболювання[...]

Під час проведення практичних робіт у навчальному процесі забороняється вимагати від студентів виконання процедур, що призводять до смерті або травмування тварин, якщо це суперечить їхнім моральним або релігійним принципам. У цих випадках такі форми практичної роботи повинні бути замінені іншим завданням[...]

Забороняється проведення на тваринах демонстрацій у навчальних цілях, якщо явища, що демонструються, можуть бути показані на неживих об'єктах, у тому числі демонстрація рефлекторної діяльності організму[...]

Важливим кроком щодо додержання етичних норм стосовно експериментальних тварин є прийняття Департаментом атестації кадрів (на той час Вища атестаційна комісія України) положення про обов'язкову біоетичну експертизу дисертаційних робіт, виконуваних у галузях медицини, біології та ветеринарної медицини [10].

На національному рівні створено Комітет з біоетики при Президії НАН України та Комітет з біоетики при АМН України [11].

У травні 2017 року Україна приєдналася до Європейської конвенції про захист хребетних

тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [12].

Діяльність національних етичних комітетів спрямована на вирішення етичних питань глобального характеру, розроблення загальних етичних принципів, положень, протоколів, проведення міжнародних та багатоцентрових наукових досліджень. На рівні закладів вищої освіти медичного спрямування єдиного загальноприйнятого підходу щодо проведення дослідів на тваринах під час навчання на сьогодні не існує.

Мета дослідження

Оцінювання необхідності та доцільності проведення дослідів на тваринах під час навчання студентів-медиків із визначенням можливих альтернатив.

Матеріали та методи дослідження

Ми провели анонімне неперсоніфіковане анкетування 83 лікарів-інтернів, які навчалися в Сумському державному університеті та ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». Анкета була розповсюджена в період із жовтня до грудня 2020 року. Опитування містили питання про характер та мету дослідів, вид тварини, метод знеболювання, роль респондента під час проведення експерименту, рівень одержаних знань. За бажанням анкетовані пропонувати альтернативу проведенню дослідів на тваринах в освітньому процесі.

Дослідження виконано з дотриманням морально-етичних норм і принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи та відповідних законів України щодо прав людини.

Результати дослідження та їх обговорення

Після оброблення наведеної в анкетах інформації встановлено таке: 78 лікарів-інтернів, що становить 94 % від загального масиву дослідження, впродовж навчання в закладі вищої освіти медичного спрямування брали участь у проведенні дослідів на тваринах. З них 66 (79,5 %) осіб безпосередньо проводили експеримент, а 12 (14,5 %) – були спостерігачами. Здебільшого (73, або 77,7 %) дослідів проводили над жабами, 12 респондентів засвідчили, що брали участь у досліді над кролями, 9 – над щурами. Серед загальної кількості 16,9 % опитаних за час навчання брали участь у виконанні дослідів на тваринах неодноразово (табл. 1). Методи знеболювання використовували виключно під час проведення дослідів над ссавцями, за інформацією, яку ми одержали, в 13,8 % випадків.

Таблиця 1 – Характер експерименту та роль учасника

Результати анкетування респондентів	Кількість, n (%)
Загальна кількість анкетованих	83 (100)
Роль учасника досліджу:	
виконавець	66 (79,5)
спостерігач	12 (14,5)
не брав участі	5 (6)
зокрема, брав участь неодноразово	14 (16,9)
Вид піддослідної тварини:	
жаба	73 (77,7)
щур	9 (9,6)
кріль	12 (12,8)
разом	94 (100)
Використання знеболювання:	
жаба	0 (0)
щур	3 (33,3)
кріль	10 (83,3)
загалом	13 (13,8)
Брали участь в експерименті:	
добровільно	39 (47)
після заохочення	39 (47)
не змогли визначитися	5 (6)
Рівень одержаної інформації:	
нової інформації не одержали	28 (33,7)
змінився неістотно	39 (47)
змінився істотно	16 (19,3)
Ставлення респондентів до експериментів над тваринами:	
негативне	72 (86,7)
позитивне	9 (10,8)
не змогли визначитися	2 (2,4)

На запитання стосовно добровільної участі в дослідках 39 учасників анкетування, що становить 47 %, відповіли, що погодилися брати участь у дослідках через загрозу одержання незадовільної оцінки з предмета, 6 % остерігалися глузувань та зауважень від однокласників, 47 % керувалися необхідністю одержання високої кваліфікації.

Ми встановили, що 47 % анкетованих сприймають проведення дослідів над тваринами під час навчання як обов'язкову, традиційну та загальноприйнятну практику.

Значна частина респондентів (33,7 %) висловила думку про повну відсутність одержаної нової інформації, 47 % назвали рівень одержаних знань помірним, лише 19,3 % – істотним.

Більшості анкетованих не відомий стан проблеми в інших країнах, і вони зовсім не ознайомлені з вітчизняними законами та постановами стосовно захисту піддослідних тварин.

Загалом 86,7 % респондентів висловили своє негативне ставлення до заподіяння шкоди тваринам упродовж експерименту та поза ним.

Запропоновані альтернативи проведенню дослідів на тваринах під час навчального процесу ми узагальнили і сформулювали таким чином.

Один з основних альтернативних методів навчання – це демонстрація відеозапису експерименту за допомогою мультимедійного обладнання з можливістю сповільнення та повторів важливих навчальних етапів і результатів.

Сучасне комп'ютерне програмне забезпечення дає можливість моделювати експерименти в тривимірному зображенні з максимальною реалістичністю та можливістю тактильного втручання, що можуть бути об'єднані в окремі віртуальні лабораторії, залежно від дисциплін, які вивчають студенти.

За останні 5–10 років у більшості вітчизняних закладів вищої освіти медичного спряму-

вання з'явилися симуляційні центри, оснащені найсучаснішими манекенами та тренажерами. Для студентів стали доступними нові, раніше недосяжні можливості відпрацювання техніки, прийомів, маніпуляцій із використанням фантомів та муляжів. Стало можливим швидко й багаторазово моделювати різноманітні клінічні ситуації, що дозволяє формувати в студентів клінічне мислення, спроможність бездоганно

виконувати більшість маніпуляцій і втручань.

Сьогодні, коли відбувається інтеграція України з європейською спільнотою, здійснюються заходи щодо реалізації положень Болонської декларації в системі вищої освіти і науки, запровадження сучасних біоетичних принципів у навчальний процес – це питання не лише людської гуманності, а й інтересів держави.

Висновки

Практику проведення дослідів на тваринах необхідно привести у відповідність до законодавчих вимог.

Неприпустимо використовувати тварин із навчальною метою, якщо ця мета може бути досягнута іншими шляхами. Експерименти на тваринах виправдані лише в тому разі, якщо є

всі підстави очікувати, що їх результати істотно сприятимуть вирішенню актуальних наукових завдань.

Розробка та імплементація альтернативних інноваційних методів навчання дозволить підвищити ефективність засвоєння знань та навичок і ліквідувати практику проведення експериментів на тваринах.

References (список літератури)

1. Andersen ML, Winter LMF. Animal models in biological and biomedical research – experimental and ethical concerns. *An Acad Bras Ciênc.* 2019;91(1):e20170238. doi: 10.1590/0001-37652017020238.
2. Uchikoshi A, Kasai N. Survey report on public awareness concerning the use of animals in scientific research in Japan. *Exp Anim.* 2019;68(3):307-18. doi: 10.1538/expanim.19-0001.
3. Russell WMN, Burch RL. *The principles of humane experimental technique*. Methuen, London, 1959. 258 p.
4. Doke SK, Dhawale SC. Alternatives to animal testing: A review. *Saudi Pharm J.* 2015;23(3):223-9. doi: 10.1016/j.jsps.2013.11.002.
5. Gross D, Tolba RH. Ethics in Animal-Based Research. *Eur Surg Res.* 2015;55(1-2):43-57. doi: 10.1159/000377721.
6. Zwolińska J. The use of animals in experiments - not because of lack of empathy? *Altern Lab Anim.* 2015;43(1):8-10. doi: 10.1177/026119291504300114
7. Denysenko SV. [Bioethical attitude to laboratory animals in the educational process] *Visnyk VDNZU «Ukrainska medychna stomatolohichna akademiia».* 2013;2(42):242-5. (in Ukrainian).
8. Dobrelia NV, Strielkov YeV, Bukhtiarova TA. [Development of European legislation in the field of animal use in scientific experiments]. *Pharmacology and drug toxicology.* 2014;2:88-91. (in Ukrainian).
9. Law of Ukraine "About protection of animals from cruel treatment". Revision from 13.02.2020. Retrieved from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text>.
10. Nakaz Vyshchoi atestatsiinoi komisii. [About entering of additions to the lists and forms of the documents used at certification of scientific and scientific and pedagogical workers]. Revision from 31.03.2005. Retrieved from: http://uazakon.com/documents/date_6t/pg_gcwxf.htm.
11. Chadaev VE. [Ethical principles when working with laboratory animals]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny.* 2012;1(92):113-5. (in Russian).
12. Muravskyi DV. [About the use of laboratory animals in the educational process]. *Materialy 82-ho vseukrainskoho naukovooho medychnoho konhresu studentiv ta molodykh vchenykh «Medytsyna XXI storichchia»* [Proceedings of the 82nd All-Ukrainian Scientific Medical Congress of Students and Young Scientists "Medicine of the 21st Century"]. Lyman, 2020. 223 p. (in Ukrainian).

(received 23.01.2021, published online 29.03.2021)

(одержано 23.01.2021, опубліковано 29.03.2021)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Шкатула Юрій Васильович – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, СумДУ, вул. Троїцька, 39, м. Суми, 40000 (тел. +38099546171; e-mail: y.shkatula@med.sumdu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5689-6318>).

Бадіон Юрій Олексійович – канд. мед. наук, асистент кафедри екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, СумДУ, вул. Троїцька, 39, м. Суми, 40000 (тел. +380994581857; e-mail: y.badion@med.sumdu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-1646-282X>).

Abstract

O. M. Nika,
O. V. Zaliavska,
O. V. Kaushanska,
*Bukovinian State Medical University,
Chernivtsi, Ukraine*

EARLY AND REMOTE RESPONSE OF HIF-1A PROTEIN IN THE HIPPOCAMPUS FIELDS TO ISCHEMIA-REPERFUSION IN RATS WITH DIABETES MELLITUS

Introduction. The role of the transcription factor Hif-1 α in pathogenesis of hypoxic lesions and diabetes mellitus (DM) has been confirmed, though molecular mechanisms underlying dysfunctions of the factor in the association of DM with ischemic-reperfusion lesion of the brain remain unknown.

Objective: the investigation of Hif-1 α protein content in the neurons of the hippocampus fields of rats with experimental DM in the dynamics of ischemic-reperfusion lesion of the brain.

Materials and methods. The study was conducted on 60 6-month rats with DM simulated at the age of 2 months by means of a single administration of streptozotocin (60 mg/kg of the body weight) (Sigma, USA). Disorders of the cerebral circulation were simulated by means of occlusion of both carotid arteries for 20 minutes. The content of Hif-1 α protein was determined by means of fluoroimmunoassay after 20-minute ischemia with one hour reperfusion, and on the 12th day of the post-ischemic period in the hippocampus fields: CA1, CA2, CA3, CA4.

Results. In rats without DM 20-minute ischemia with one hour reperfusion increases the content of Hif-1 α protein in all the hippocampus fields. On the 12th day of ischemic-reperfusion period in CA2-CA4 hippocampus fields the values of certain examined activity indices of the transcription factor Hif-1 α continue to increase, and in CA1 field they are normalized or come closer to the values of animals from the control group. In rats with DM at the early post-ischemic period changes of Hif-1 α protein content are lacking in CA1 field, the signs of its reduced activity are found in CA2 field, in CA3 field they are limited by the response of one index, and in CA4 field they are similar to those of the control rats under the experimental conditions. On the 12th day of ischemic-reperfusion period all the activity indices of the transcription factor Hif-1 α increase in CA1 field. They are higher than the corresponding indices in animals from the control group by absolute values under similar experimental conditions; changes of the examined parameters are limited in CA2 and CA3 fields in comparison with those from the control group; the parameters, which increased in the control group of animals, decreased in CA4 field.

Conclusion. DM restricts Hif-1 α protein response to ischemia-reperfusion in the neurons of CA1-CA3 field at the early ischemic-reperfusion period and in the neurons of CA2-CA4 fields — on the 12th day of the observation.

Keywords: diabetes mellitus; cerebral ischemia-reperfusion; Hif-1 α protein.

Corresponding author: nicka5@ukr.net

Резюме

О. М. Ніка,
О. В. Залівська,
О. В. Каушанська,
ВДНЗ України «Буковинський
державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

РАННЯ ТА ВІДСТРОЧЕНА РЕАКЦІЯ БІЛКА HIF-1 α В ПОЛЯХ ГІПОКАМПА НА ІШЕМІЮ-РЕПЕРФУЗІЮ В ЩУРІВ І З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Мета. Вивчення вмісту білка Hif-1 α (фактор індукований гіпоксією 1 α) в нейронах полів гіпокампа щурів з експериментальним ЦД у динаміці ішемічно-реперфузійного ушкодження головного мозку.

Матеріали та методи. Дослідження виконано на 60 6-місячних щурах, яким у віці два місяці моделювали ЦД однократним введенням стрептозоточину (60 мг/кг маси тіла) (Sigma, США). Порушення мозкового кровообігу відтворювали шляхом оклюзії обох сонних артерій протягом 20 хвилин. Уміст білка Hif1- α визначали методом імунофлуоресценції після 20-хвилинної ішемії з одногодинною реперфузією та на 12-ту добу постішемічного періоду в полях гіпокампа CA1, CA2, CA3, CA4.

Результати. У щурів без ЦД 20-хвилинна ішемія з одногодинною реперфузією підвищує вміст білка Hif-1 α в усіх досліджених полях гіпокампа. На 12-ту добу ішемічно-реперфузійного періоду в полях гіпокампа CA2-CA4 значення окремих досліджених показників активності транскрипційного фактора Hif-1 α продовжують зростати, а в полі CA1 — нормалізуються або наближаються до значень у тварин контрольної групи. У щурів із ЦД у ранньому постішемічному періоді в полі CA1 зміни вмісту білка Hif-1 α відсутні, в полі CA2 наявні ознаки зниження його активності, в полі CA3 — обмежені реакцією одного показника, в полі CA4 мають такий же характер, як і в контрольних щурах, за даних експериментальних умов. На 12-ту добу ішемічно-реперфузійного періоду в полі CA1 зростають усі показники активності транскрипційного фактора Hif-1 α , за абсолютними значеннями перевищуючи відповідні у тварин контрольної групи за тих же експериментальних умов; в полі CA2 і CA3 зміни досліджених параметрів обмежені порівняно з такими у тварин групи контролю; в полі CA4 знижуються показники, які у тварин групи контролю зазнали зростання.

Висновки. Наявність ЦД сприяє зниженню активності білка Hif-1 α під час ішемії-реперфузії в нейронах полів CA1-CA3 у ранньому ішемічно-реперфузійному періоді та в нейронах полів CA2-CA4 — на 12-ту добу спостереження.

Ключові слова: цукровий діабет; ішемія-реперфузія головного мозку; білок Hif-1 α .

Автор, відповідальний за листування: nicka5@ukr.net

Introduction

Inadequacy between oxygen supply and its requirement is universally known to initiate a series of biochemical and molecular events resulting in death of neurons in the brain during its ischemic-reperfusion lesion. In this situation protective cellular mechanisms are activated in the cerebral tissue and induction of different transcription factors in particular. Hif-1 α factor induced by hypoxia plays an important role among them. Hif-1 α factor is a transcription regulator of oxygen homeostasis and a key factor promoting formation of an adaptive response [1, 2]. Hif-1 α is a powerful regulator of various target genes which increase erythropoiesis, stimulate angiogenesis through the activation of the vascular endothelial growth factor, provide an adequate metabolism of glucose and its transport into the neurons, promote maintenance of the mitochondrial structure and survival of cells [3, 4].

Meanwhile, not all the researchers identically estimate the role of Hif-1 α . At the same time, not only neuroprotective but neurotoxic effects of Hif-1 α have been experimentally obtained. The latter are realized through the increased activity of p53 gene product – p53 protein and other factors of apoptosis activation [5]. Moreover, Hif-1 α participates in killing cells by means of necrosis interacting with calcium and calpain; it is able to intensify brain edema increasing permeability of the hematoencephalic barrier [6–9]. Protective effects of Hif-1 α are considered to be realized mainly in case of mild hypoxia and neurotoxic effects – in severe one.

In addition to hypoxia, hyperglycemia is a powerful regulator of Hif-1 α activity [8]. In their turn, hypoxia and hyperglycemia are the main factors determining chronic complications of diabetes. Scientific works in recent years have been indicative of the fact that Hif-1 α destabilization transduced by hyperglycemia is manifested by the loss of cellular response to hypoxia with diabetes complications, which in turn produces a negative effect on adaptation of cells and tissues to low oxygen content [10, 11]. The mechanisms of Hif-1 α stabilization by hypoxia are substantially studied, but destabilization and reduced activity of this factor under conditions of hyperglycemia remain disputable. Methylglyoxal effect is one of the recently found mechanisms of destabilization and functional repression of Hif-1 α with DM. It is accumulated under conditions of high glucose level and leads to quick protease-dependent degradation

of Hif-1 α under hypoxic conditions [10]. Inconsiderable hyperglycemia activates Hif-1 α signalization in certain specific types of cells, but high glucose content inhibits it [12].

The role of the transcription factor Hif-1 α in the pathogenesis of hypoxic lesions and DM seems to be confirmed, though the mechanisms of its activation and destabilization are still actively investigated. At the same time, molecular mechanisms underlying dysfunctions of this factor in combination of DM with ischemic-reperfusion lesion of the brain remain uncertain.

Objective of the study: to investigate the parameters of the transcription factor Hif-1 α activity in the neurons of the hippocampus fields of rats with experimental DM in the dynamics of ischemic-reperfusion lesion of the brain.

Materials and methods. The study was conducted under conditions of simulated bilateral carotid ischemia by means of 20-minute clipping of both common carotid arteries with reperfusion of a different duration in rats without DM and with it. DM was simulated by means of streptozotocin (Sigma, USA) injection (60 mg/kg) into the peritoneum of albino nonlinear male rats at the age of two months [13]. Diabetes duration was 4 months which is enough to form diabetic encephalopathy in rats [13]. Early consequences of ischemic-reperfusion lesion of the hippocampus were studied after one-hour reperfusion, and remote ones – on the 12th day of the post-ischemic period.

The concentration of Hif-1 α protein, its specific content and the area of Hif-1 α -immunoreactive material (IRM) were determined. The processed histological sections were examined under the fluorescent microscope Axioskop. The images were introduced into the computer system of the digital analysis Vidas-386 (Kontron Elektronik, Germany) [15].

Numerical data were statistically processed with the applied programs Statistica 6.0 and SPSS 13 using parametric Student t-criterion. The critical level of significance in checking statistical hypotheses was considered as 0.05.

Results. Results of the study are presented in Table 1. 20-minute carotid ischemia with one-hour reperfusion was found to cause an increase of the concentration and specific content of Hif-1 α protein in CA1 field of rats without DM 2.1 and 1.9 times, respectively comparing to parameters in control group ($p < 0.05$). Under this interference in CA2 field the area of Hif-1 α -(IRM) was 1.6 times larger, the concentration and specific content of Hif-1 α

protein was 1.5 and 1.8 times higher, respectively. The cells in CA3 field demonstrated the similar response: the area of Hif-1 α -(IRM), the concentration and specific content of Hif-1 α protein in it were 1.7; 1.3 and 2.3 times greater,

respectively than the similar parameters in control group ($p < 0.05$). In CA4 field of rats from this experimental group the concentration and specific content of Hif-1 α protein was 1.8 and 1.7 times higher than in control group.

Table 1 – Effect of ischemia-reperfusion on the response of Hif-1 α protein in neurons of the hippocampus CA3-CA4 fields of the control rats and animals with diabetes mellitus ($M \pm m$)

Group of observation	Concentration of Hif-1 α protein (E_{100})	IRM square per 10 000 mcm ²	Specific content of Hif-1 α protein (E_{100})
<i>CA1 field</i>			
Control, n=30	0.0072 $\pm$ 0.0003	9.254 $\pm$ 0.893	0.058 $\pm$ 0.007
Ischemia-reperfusion 20 min/1 hour	0.0093 $\pm$ 0.0003*	15.507 $\pm$ 1.776*	0.133 $\pm$ 0.020*
Ischemia-reperfusion 12 days	0.0132 $\pm$ 0.0012*^	18.649 $\pm$ 1.459*^	0.227 $\pm$ 0.038*^
Diabetic rats, n=30	0.0116 $\pm$ 0.0005*	12.676 $\pm$ 1.155*	0.142 $\pm$ 0.023*
Diabetes and ischemia-reperfusion 20 min/1 hour	0.0189 $\pm$ 0.0013#	13.869 $\pm$ 1.861	0.167 $\pm$ 0.022
Diabetes and ischemia-reperfusion 12 days	0.0159 $\pm$ 0.0021#	20.746 $\pm$ 2.248#&	0.204 $\pm$ 0.034
<i>CA2 field</i>			
Control, n=30	0.0068 $\pm$ 0.0001	7.563 $\pm$ 1.014	0.052 $\pm$ 0.007
Ischemia-reperfusion 20 min/1 hour	0.0124 $\pm$ 0.0006*	7.118 $\pm$ 0.879	0.087 $\pm$ 0.013*
Ischemia-reperfusion 12 days	0.0136 $\pm$ 0.0011*	12.158 $\pm$ 1.148*^	0.125 $\pm$ 0.016*^
Diabetic rats, n=30	0.0229 $\pm$ 0.0021*	10.796 $\pm$ 1.067*	0.151 $\pm$ 0.021*
Diabetes and ischemia-reperfusion 20 min/1 hour	0.0299 $\pm$ 0.0023#	12.733 $\pm$ 1.542	0.252 $\pm$ 0.027#
Diabetes and ischemia-reperfusion 12 days	0.0988 $\pm$ 0.0092#&	6.776 $\pm$ 1.327#&	0.177 $\pm$ 0.025&
<i>CA3 field</i>			
Control, n=30	0.0072 $\pm$ 0.0003	9.254 $\pm$ 0.893	0.058 $\pm$ 0.007
Ischemia-reperfusion 20 min/1 hour	0.0093 $\pm$ 0.0003*	15.507 $\pm$ 1.776*	0.133 $\pm$ 0.020*
Ischemia-reperfusion 12 days	0.0132 $\pm$ 0.0012*^	18.649 $\pm$ 1.459*^	0.227 $\pm$ 0.038*^
Diabetic rats, n=30	0.0116 $\pm$ 0.0005*	12.676 $\pm$ 1.155*	0.142 $\pm$ 0.023
Diabetes and ischemia-reperfusion 20 min/1 hour	0.0189 $\pm$ 0.0013#	13.869 $\pm$ 1.861	0.167 $\pm$ 0.022
Diabetes and ischemia-reperfusion 12 days	0.0159 $\pm$ 0.0021#	20.746 $\pm$ 2.248#&	0.204 $\pm$ 0.034
<i>CA4 field</i>			
Control, n=30	0.0068 $\pm$ 0.0001	7.563 $\pm$ 1.014	0.052 $\pm$ 0.007
Ischemia-reperfusion 20 min/1 hour	0.0124 $\pm$ 0.0006*	7.118 $\pm$ 0.879	0.087 $\pm$ 0.013*
Ischemia-reperfusion 12 days	0.0136 $\pm$ 0.0011*	12.158 $\pm$ 1.148*^	0.125 $\pm$ 0.016*^
Diabetic rats, n=30	0.0229 $\pm$ 0.0021*	10.796 $\pm$ 1.067*	0.151 $\pm$ 0.021*
Diabetes and ischemia-reperfusion 20 min/1 hour	0.0299 $\pm$ 0.0023#	12.733 $\pm$ 1.542	0.252 $\pm$ 0.027#
Diabetes and ischemia-reperfusion 12 days	0.0988 $\pm$ 0.0092#&	6.776 $\pm$ 1.327#&	0.177 $\pm$ 0.025&

Notes: difference probability: * — compared with the control; ^ — ischemia-reperfusion (20 min/1 hour) in control animals; # — diabetes; & — ischemia-reperfusion (20 min/1 hour) in animals with diabetes

Analysis of the obtained results is indicative of the fact that at the early ischemic-reperfusion period the activity of the transcription factor Hif-1 α intensifies in the hippocampus fields (considering changes of Hif-1 α protein, a product of its activity).

On the 12th day after modeling 20-minute carotid ischemia the concentration of Hif-1 α protein in CA1 field remained 20% higher in comparison with the parameter of rats from the control group ($p < 0.05$), though it decreased reliably concerning the previous term 1.8 times. Specific content of Hif-1 α protein was also reduced concerning the previous term 1.8 times and reached the values peculiar for the control group. At the late ischemic-reperfusion period all the three examined parameters remained increased in CA2 field concerning the values of the control animals: the area of Hif-1 α -IRM — 2.2 times, the concentration and specific content of Hif-1 α — 1.9 and 2.1 times respectively. Though their dynamics differed: concerning the early post-ischemic period the

concentration of Hif-1 α protein 1,3 times decreased, its specific content did not change, and the area of Hif-1 α -IRM 1,4 times increased. On the 12th day of observation all the examined parameters in CA3 field increased those of the control: the area of Hif-1 α -IRM — twice as much, the concentration and specific content of Hif-1 α protein — 1.8 and 3.9 times respectively. At the same time, the two latter parameters concerning the early post-ischemic period were 1.4 and 1.7 times higher respectively, and the area of Hif-1 α -IRM remained on the level similar to that of the preliminary term. The area of Hif-1 α -IRM, the concentration and specific content of Hif-1 α protein in CA4 field concerning the parameters of animals from the control group were 1.6; 2.0, 2.4 times higher. The dynamic was observed in increase compared to the parameters at the early term of observation concerning the area of Hif-1 α -IRM and specific content of Hif-1 α protein 1.7 and 1.4 times.

Conclusions

1. 20-minute ischemia with one-hour reperfusion increases the content of Hif-1 α protein in all the examined hippocampus fields in rats without DM. On the 12th day of ischemic-reperfusion period the values of certain examined parameters of the transcription factor Hif-1 α activity in CA2-CA4 hippocampus fields continue to increase, and in CA1 field they normalize or reach the values of the animals from the control group.

2. Rats with 4-month DM demonstrate higher values of Hif-1 α activity in all the examined hippocampus fields than those of the control group.

3. In rats with diabetes level of Hif-1 α protein hasn't been changed in CA1 field at the early

ischemic-reperfusion period, and in CA2 field its activity has been decreased, in CA3 field changes are limited by the response of this parameter, in CA4 field they are of the same character as the controls have under the given experimental conditions. On the 12th day of ischemic-reperfusion period all the parameters of the transcription factor Hif-1 α activity increase in CA1 field, becoming higher by their absolute values than corresponding parameters in the control group under similar experimental conditions; changes of the examined parameters are limited in CA2 and CA3 fields in comparison with the corresponding ones in the animals from the control group; the parameters increasing in the control group decreased in CA4 field.

References

1. Singh N, Sharma G, Mishra V. Hypoxia inducible factor-1: its potential role in cerebral ischemia. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2012;32(4):491-507. doi: 10.1007/s10571-012-9803-9
2. Wenger RH. Cellular adaptation to hypoxia: O₂-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O₂-regulated gene expression. *FASEB J.* 2002;16(10):1151-1162. doi: 10.1096/fj.01-0944rev
3. Xu W, Xu R, Li X, Zhang H, Wang X, Zhu J. Down-regulating hypoxia-inducible factor-1 α expression with perfluorooctyl-bromide nanoparticles reduces early brain injury following experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Am. J. Transl. Res.* 2016;8(5):2114-26
4. Thelin EP, Frostell A, Mulder J, et al. Lesion Size Is Exacerbated in Hypoxic Rats Whereas Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha and Vascular Endothelial Growth Factor Increase in Injured Normoxic Rats: A

- Prospective Cohort Study of Secondary Hypoxia in Focal Traumatic Brain Injury *Front Neurol.* 2016;7:23. doi: 10.3389/fneur.2016.00023
5. Chen C, Hu Q, Yan J, et al. Multiple effects of 2ME2 and D609 on the cortical expression of HIF-1 α and apoptotic genes in a middle cerebral artery occlusion-induced focal ischemia rat model. *J. Neurochem.* 2007;102(6):1831-1841. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.04652.x
 6. Higashida T, Peng C, Li J, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α contributes to brain edema after stroke by regulating aquaporins and glycerol distribution in brain. *Curr. Neurovasc. Res.* 2011;8(1):44-51.
 7. Shenaq M, Kassem H, Peng C, et al. Neuronal damage and functional deficits are ameliorated by inhibition of aquaporin and HIF1 α after traumatic brain injury (TBI). *J. Neurol. Sci.* 2012;323(1-2):134-140. doi: 10.1016/j.jns.2012.08.036
 8. Chen C, Ostrowski RP, Zhou C, Tang J, Zhang JH. Suppression of hypoxia-inducible factor-1 α and its downstream genes reduces acute hyperglycemia-enhanced hemorrhagic transformation in a rat model of cerebral ischemia. *J. Neurosci. Res.* 2010;88(9):2046-2055. doi: 10.1002/jnr.22361
 9. Higashida T, Kreipke CW, Rafols JA, et al. The role of hypoxia-inducible factor-1 α , aquaporin-4, and matrix metalloproteinase-9 in blood-brain barrier disruption and brain edema after traumatic brain injury. *J. Neurosurg.* 2011;114(1):92-101. doi: 10.3171/2010.6.JNS10207
 10. Bento CF, Fernandes R, Ramalho J, et al. The Chaperone-Dependent Ubiquitin Ligase CHIP Targets HIF-1 α for Degradation in the Presence of Methylglyoxal. *PLoS. One.* 2010;5(11):e15062. doi: 10.1371/journal.pone.0015062
 11. Xiao H, Gu Z, Wang G, Zhao T. The Possible Mechanisms Underlying the Impairment of HIF-1 α Pathway Signaling in Hyperglycemia and the Beneficial Effects of Certain Therapies. *Int. J. Med. Sci.* 2013;10(10):1412-1421. doi: 10.7150/ijms.5630
 12. Catrina SB, Zheng X. Disturbed hypoxic responses as a pathogenic mechanism of diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2016;32(1):179-185. doi: 10.1002/dmrr.2742
 13. Tkachuk SS, Lenkov AM. Expression of Hif-1 α , p53 and Bcl-2 proteins in the brain under the conditions of bilateral carotid ischemia-reperfusion in experimental diabetes mellitus in male rats. *Klinichna ta eksperimental'na patologiya.* 2010;2(32):111-113.
 14. Kolesnik YM, Orlovsky MA. Image analysis system for quantitative immunofluorescence measurement. *Microscopy and Analysis.* 2002;5:19-21.

(received 02.02.2021, published online 29.03.2021)

(одержано 02.02.2021, опубліковано 29.03.2021)

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Відомості про авторів/Information about the authors

Ніка Ольга Михайлівна, к.мед.наук, асистент кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002.

Заливська Олена Василівна, к.мед.наук, асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002.

Каушанська Олена Вячеславівна, к. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002.

Abstract

V. I. Fedorchenko,
V. P. Polanska,
S. V. Zachepylo,
N. O. Bobrova,
G. A. Loban,
Ukrainian Medical Dental Academy, Poltava, Ukraine

ANALYSIS OF MICROBIOLOGY ONLINE TEACHING
IN QUARANTINE CONDITIONS

Introduction and purpose. Teaching microbiology, virology, and immunology subject in a medical school has traditionally been conducted without the use of online technologies. Consequently, the changes in the way stakeholders interact need to be analyzed. The purpose of the article is an analysis of the experience that was performed on how the course of microbiology, virology, and immunology was taught online in coronavirus quarantine conditions of 2020.

Authors have determined the main problems in achieving by higher education seekers the proper level of theoretical knowledge, some of the practical skills and abilities that have arisen because of the change in the form of practical classes and lectures. The positive aspects of this unpredictable experiment were noted in the way of teaching the discipline. This subject involves higher education seekers gaining a significant amount of sensory and motor skills. Moreover, the subject has a large fragment of theoretical knowledge, which consists of empirical data of the infectious diseases pathogens properties, methods of their study for microbiological diagnosis; the structure of pathogens, which is necessary for understanding the directions of etiotropic therapy of infectious diseases; biological and antigenic properties to assess the possibilities of specific prevention and treatment of diseases; the resistance of pathogens to external factors in order to understand the peculiarities of the epidemiology of each disease and the possibilities of its specific prevention. Higher education seekers must also learn the structure of the human immune system, to study the mechanisms of its functioning. Finally, a complex of theoretical knowledge, practical skills, and abilities should be built. These achievements were analyzed in this article to assess the prospects for modernization of the educational process in the subject.

Discussion. The situation was problematic with the teaching of this subject online in quarantine. But the benefits are that it was at the same time a discovery in the use of new digital technologies accumulated by civilization in the educational process in such traditionally classical areas of education as teaching microbiology, virology, and immunology course in medical higher educational institutions.

Keywords: Knowledge, skills, abilities, distance learning, higher education seekers.

Corresponding author: fedorchenko.vira@gmail.com

Резюме**В. І. Федорченко,****В. П. Полянська,****С. В. Зачепило,****Н. О. Боброва,****Г. А. Лобань,***Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна***АНАЛІЗ ДОСВІДУ ВИКЛАДАННЯ МІКРОБІОЛОГІЇ ONLINE У ПЕРІОД КАРАНТИНУ**

Актуальність та мета. Викладання мікробіології, вірусології та імунології у медичному навчальному закладі традиційно проводилось без застосування online технологій. Саме тому зміни у способах взаємодії стейкхолдерів мають бути проаналізовані. Проведено аналіз досвіду викладання курсу мікробіології, вірусології та імунології on line за умов коронавірусного карантину 2020 року.

Відзначено основні проблеми у досягненні належного рівня теоретичних знань студентів, деякої частини практичних вмінь та навиків, які виникли у зв'язку зі зміною форми проведення практичних занять та лекцій. Відзначено позитивні сторони цього непередбачуваного експерименту у способі викладання дисципліни. Цей предмет передбачає здобуття студентами значної кількості сенсорних і рухових навичок. У той же час, сутність предмету містить великий фрагмент теоретичних знань, які складаються з емпіричних даних про властивості збудників інфекційних захворювань, способи їх дослідження з метою мікробіологічної діагностики; структури збудників, що необхідно для розуміння напрямків етіотропної терапії інфекційних захворювань; біологічних та антигенних властивостей для оцінки можливостей специфічної профілактики та лікування захворювань; стійкість збудників до зовнішніх чинників з метою усвідомлення особливостей епідеміології кожного окремого захворювання та можливостей його специфічної профілактики. Також студенти мають засвоїти інформацію про структуру імунної системи людини, вивчити механізми її функціонування. Насамкінець, має бути побудований комплекс теоретичних знань, практичних вмінь та навиків.

Висновки та практична значимість роботи. Не зважаючи на проблемність ситуації з викладанням даного предмету on line в умовах карантину, слід відзначити, що у той же час відбувся певний прорив у застосуванні новітніх цифрових технологій, накопичених людством, у навчальному процесі у таких традиційно класичних сферах освіти, як, наприклад, викладання курсу мікробіології, вірусології та імунології у медичних вищих навчальних закладах. Ці здобутки проаналізовані у даній статті з метою оцінки перспектив осучаснення навчального процесу з предмету.

Ключові слова: Знання, вміння, навички, дистанційне навчання, пошукувачі вищої освіти.

Автор, відповідальний за листування: fedorchenko.vira@gmail.com**Introduction**

We have an extraordinary experience of transformations today in the educational process at different levels of education – compulsory school attendance for all children, vocation, and higher education, "gifted" to the planet by the challenges of the coronavirus pandemic. It is well-known from the history of human development that, whatever the challenges, they ultimately carry with them a powerful potential of the energy of society, which

causes certain social phenomena transition and processes to new levels. These are revolutionary changes compared to evolutionary periods when the potential for change is only accumulating. Authors have focused on the analytical assessment of the experience gained and the prospects opened by the coronavirus for the field of education.

The aim the article is to analyze the teaching experience of the of microbiology, virology, and immunology course on-line under the conditions of

coronavirus quarantine in 2020 and consider the prospects of using elements of distance learning in the post-quarantine period to improve the efficiency of the educational process.

Theoretical framework. In order to structure the analytical process, it is productive way to use such categories as knowledge, skills, and abilities. These categories are tools for assessing any discipline being studied. They are also indicators of the necessary areas of control over the results of the educational process, closely related to the category: competitions.

The academic staff of the Department of Microbiology, Virology, and Immunology of the Ukrainian Medical Dental Academy constantly pays attention to the quality of the content structure of the subject [1, 2]. The staff makes regular contributions to improve the educational, methodological, and organizational support of the educational process [3, 4, 5, 6, 7, 8]. Authors also pay attention to the student's knowledge assessment in the subject [9, 10]. The category: "competencies" is necessary for the assessment of the success level in studying the subject [1, 12, 13, 14, 15].

Therefore, we will evaluate and analyze each of these categories (knowledge, skills, abilities, competitions) according to the following plan:

1. How much the technologies of the learning process have changed.
2. Have changes in the technology of the learning process led to an improvement or deterioration of the results of the process.
3. Should it be the possible prospect of consolidating certain elements of distance learning be considered appropriate in the post-quarantine future?

Category: "Knowledge"

One of the difficulties in studying the subject "Microbiology, Virology, and Immunology" is an extremely large amount of descriptive information. This knowledge opens new horizons to a greater extent. A striking example of the "inexhaustibility" of microbiological science, information, in fact, was a new strain of Coronavirus, which "closed" the planet for quarantine. To some extent, we can say that microbiology, virology, and immunology is a discipline that has certain signs of encyclopedic. It is impossible to remember all the accumulated amount of knowledge. It is proper in many cases to use reference materials, such as Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, created to classify microorganisms based on many properties: morphological, tinctorial, cultural, and others. We

can say the same about the study of the section: "Immunology". In fact, higher education seekers can study only the basics of immunology within the subject of Microbiology, Virology, and Immunology.

"Classical" methods of studying include both control of the accumulated facts knowledge and discussion of the material; it's structuring, consideration of problematic issues. It allows shifting the emphasis from the knowledge of facts to understanding the material. The role of a teacher is extremely important as a guide for higher education seekers in the complex mazes of microbiological science. With his help, higher education seekers have to create in their minds a logical map of the subject, which should contain separate "sectors". Primary information about the properties of each individual pathogen (morphological, structural, tinctorial, cultural, enzymatic, antigenic, biological, phagolizable) should be primarily not an object of memory, but a basis for analysis. The results of the analysis should provide the keys to understanding such phenomena and processes as the epidemiology and pathogenesis of a particular infectious disease, features of the immune response to the pathogen. A deep understanding of the mechanisms of interaction of these two systems (on the one hand – pathogens, on the other – the human body) is the basis for successful management of interaction processes. This applies to such practical tasks of medicine as specific and non-specific areas of prevention and treatment of infectious diseases. Also logically mediated is the choice of direction of microbiological diagnosis that is effective for a particular infectious disease.

The teachers of our department use the platforms Zoom [16] and Google classroom [17] most often in the distance learning condition. The first of them involves direct communication between participants in the learning process. The second one provides sending information from the teacher to higher education seekers and vice versa. Skype also provides the ability to set up video communication [18] and Moodle is a platform that provides the ability to exchange data [19]. These platforms are widely used in the world too. This is a non-exhaustive list of platforms that exist in the world for distance learning. There are also a number of other, lesser-known resources that can take a more significant role in the development and formation of distance learning throughout the world.

According to the results of the student's survey, Zoom is the undisputed leader in the Academy. More than half of the higher education seekers named it. Other options shared what was left about equally. Even such as sending information by e-mail, Viber, WhatsApp, and telephone communication were given among the options. It turns out that the other options cannot compete with the Zoom.

The authors of this article believe it does not mean that this platform meets all the requirements for adequate support of the educational process in higher medical education. This only means that the educational process was necessary for direct communication between teacher and student. It argued that higher education seekers deliberately rejected the possibility of an easier way to get a better grade but chose a higher level of knowledge, integrity in the learning process.

Category: "Skills and abilities"

The authors consider these categories together because abilities are, in fact, skills brought to automatism [17].

Therefore, we analyze changes in the conditions of distance learning in the process of acquiring motor, sensory and intellectual skills.

Examples of motor skills are slide preparation, staining by a simple or complex method, serological reaction, and so on. Distance learning reduces this process to the level of theoretical knowledge. This is the place where the learning quality of the subject is lost the most. So, we should not carry out this part of the educational process on the online platform in the post-quarantine period. We should keep the classical approach to mastering them instead.

To a large extent, this also applies to sensory skills, such as taking into account the serological reaction, or assessing the nature of bacterial staining, or the enzymatic properties of bacteria. This group of skills higher education seekers can partially acquire in the form of distance learning using drawings, photos, or videos. But, the real lesson will be better to master these skills in full.

Intellectual skills, such as making a conclusion about the diagnosis of infectious disease on the basis of laboratory results are compensated in distance learning better than the previous two, because they are essentially the result of generalization, synthesis of new knowledge.

But, since these are parts of the activity, based on theoretical knowledge, and realized first in motor and sensory actions, they must also, return to their usual place in the classroom or laboratory.

Category: "Competency building approach"

The study of the subject: "Microbiology, virology and immunology" involves the formation of various competencies of the future specialist. These include such groups of competencies as integral, general and special (professional, subject). Most of these competencies are directly related to the acquisition, improvement and practical application of knowledge, skills and abilities in the subject. These aspects are discussed in the previous provisions of this article.

At the same time, other competencies are aimed at such issues as, for example, maintaining a healthy lifestyle (the ability to self-regulation, follow up a healthy lifestyle, the ability to adapt and act in a new situation); social and psychological competencies (ability to choose communication strategies; ability to work in a team; interpersonal skills; ability to act socially responsibly and with public consciousness; the desire to preserve the environment; ability to apply science-based psychological techniques of effective work with colleagues, medical staff, patients and their relatives, willingness to interact with other people; individual awareness of the culture of other peoples), as well as skills in the use of information and communication technologies.

Issues of a healthful lifestyle and self-regulation have undergone significant distortions in quarantine conditions due to the forced restriction of the stay and movement of people outside their homes. Hypodynamia has significant negative consequences for the functioning of the musculoskeletal system, cardiovascular system. Indirectly, it affects the work of the whole organism. It is also important the increasing of the hypoxia level, which occurs against the background of these phenomena, as well as long periods of being in a state of wearing a protective mask. Lack of oxygen also has a negative effect on the systems and organs of the human body. In the context of issues of self-regulation under quarantine is important not only self-regulation at the physical level, but also the need to optimize own psychological state. All these questions do not directly relate to the goals and objectives of the subject: "Microbiology, Visusology and Immunology". However, they are more related to the process of formation, education of a conscious personality, doctor, conductor of these values among future patients. At the stage of training, as well as at the stage of professional activity, the determining factor is and will be a personal example, the expression of attitude to the issues.

In fact, in this section of educational achievements, the teacher's task is to sow the

seeds of a rational attitude to these issues. And the student's task is to perceive and nurture these grains and to express the attitude to the issues.

The competences in the use of information and communication technologies have come to the forefront in terms of the results of their effective

mastery in quarantine. Others need further separate analysis. But in general, we can say that the issues of healthy lifestyle, self-regulation, social and psychological competencies have certainly been transformed in quarantine and acquired a new sounding.

Conclusions

1. The online form of interaction between teacher and student is productive to assess student's knowledge at the stages of initial and final control.
2. We can use the tests of different levels of complexity and situational tasks in the process of the interaction.
3. The interaction can take place even during

a real lesson and can save a lot of time and deepen the control of the level of knowledge of each individual student.

4. This approach does not need computer classroom equipment, as every student today uses a smartphone and can set up an Internet connection with any Internet resource.

Prospects for future research

It is possible that, over time, the medical community will raise the issue of delimitation of such a control part of the educational process and live communication of higher education seekers with the teacher. This could save a lot of time for higher education seekers who spend it moving from one learning base to another, which are often

distant from each other. Then the real lessons could be devoted exclusively to the consideration of more complex, problematic issues and the acquisition of practical skills and abilities.

This approach can also be productive for freeing up some of the teachers' time from the learning process, to devote it to scientific research.

References

1. Hanch O V, Fedorchenko VI, Faustova MO, Loban GA, Slipchenko LB. *Immunology: questions and answers: manual*. Lviv: Publisher Marchenko TV, 2020. 120 p.
2. Zviahol'ska IM, Derevianko TV, Polianska VP. [On the continuity of the formation of basic knowledge on molecular genetic methods of laboratory diagnosis of infectious diseases in applicants for higher medical education]. *Aktualni pytannia lnhvistyky, profesiinoi lnhvodydaktyky, psykholohii i pedahohiky vyshchoi shkoly: zbirnyk statei V Mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii* [Current issues of linguistics, professional language didactics, psychology and pedagogy of higher education: a collection of articles of the V International scientific-practical conference]. Poltava, 2020, pp. 155-159. (In Ukrainian).
3. Bobrova NO, Fedorchenko VI, Hanch O V, Zacheplyo SV, Kovalenko NP, Loban HA. [Interdisciplinary integration of microbiology, virology and immunology with previous and subsequent disciplines]. *Aktualni problemy suchasnoi vyshchoi medychnoi osvity v Ukraini: materialy navchalno-naukovoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu* [Actual problems of modern higher medical education in Ukraine: materials of educational and scientific conference with international participation]. Poltava, 2019, pp. 20-21. (In Ukrainian).
4. Zviahol'ska IM, Derevianko TV, Polianska VP. [Ways to increase the educational and cognitive activities of students in the study of the discipline "Microbiology, Virology and Immunology" in higher medical institution]. *Aktualni pytannia lnhvistyky, profesiinoi lnhvodydaktyky, psykholohii i pedahohiky vyshchoi shkoly: materialy IV Mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii* [Current issues of linguistics, professional language didactics, psychology and pedagogy of higher education: materials of the IV International scientific-practical conference]. Poltava, 2019, pp. 125-130. (In Ukrainian).
5. Fedorchenko VI, Hanch O V, Bobrova NO, Kyrychenko TS, Loban HA. [Educational-methodical and organizational support of the educational process for English-speaking

- students at the Department of Microbiology, Virology and Immunology of VDNZU "Ukrainian medical dental academy". *Medical education*. 2018;3:74-77. (In Ukrainian).
6. Zviaholska IM, Polianska VP, Derevianko TV. [Forms and methods of teaching foreign students in a modernized educational environment of the Department of Microbiology, Virology and Immunology]. *Aktualni pytannia medychnoi osvity inozemnykh hromadian: problemy ta perspektyvy: materialy navchalno-naukovoï konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu* [Current issues of medical education of foreign citizens: problems and prospects: materials of the educational-scientific conference with international participation]. Poltava, 2018, pp. 33-36. (In Ukrainian).
 7. Bezshapochnyi SB, Zachepylo SV, Hasiuk YuA, Fedorchenko VI, Bobrova NO. [Methodological aspects of the organization of independent work of students in institutions of higher medical education]. *Aktualni pytannia lnhvistyky, profesiinoï lnhvodydaktyky, psykholohii i pedahohiky vyshchoi shkoly: zbirnyk statei V Mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii* [Current issues of linguistics, professional language didactics, psychology and pedagogy of higher education: a collection of articles of the V International scientific-practical conference]. Poltava, 2020, pp. 24-29. (In Ukrainian).
 8. Derevianko TV, Zviaholska IM, Polianska VP, Loban HA, Fedorchenko VI, Sukhomlyn AA. [Education of harmoniously developed personality of student youth in the process of teaching microbiology, virology and immunology]. *Suchasna medychna osvita : metodolohiia, teoriia, praktyka: zbirnyk statei Vseukrainskoi navchalno-naukovoï konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu* [Modern medical education: methodology, theory, practice: a collection of articles of the All-Ukrainian educational and scientific conference with international participation]. Poltava, 2020, pp. 68-69. (In Ukrainian).
 9. Ananieva MM, Loban HA, Faustova MO, Fedorchenko VI, Chumak YuV, Luhova LO. [Dynamics of survival of knowledge in microbiology, virology and immunology in foreign students]. *Aktualni pytannia medychnoi (farmatsevtichnoi) osvity inozemnykh hromadian: problemy ta perspektyvy: zbirnyk statei navchalno-metodychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu* [Current issues of medical (pharmaceutical) education of foreign citizens: problems and prospects: a collection of articles of the educational and methodical conference with international participation]. Poltava, 2018, pp. 3-4. (In Ukrainian).
 10. Hanchko OV, Fedorchenko VI, Bobrova NO, Kyrychenko TS, Loban HA. [Monitoring and evaluation of the success of English-speaking students at the Department of Microbiology, Virology and Immunology]. *Aktualni pytannia kontroliu yakosti osvity u vyshchykh medychnykh navchalnykh: naukovo-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu* [Current issues of quality control of education in higher medical education: scientific and practical conference with international participation]. Poltava, 2018, pp. 49-51. (In Ukrainian).
 11. Fedorchenko VI, Polianska VP, Bobrova NO. [Challenges in implementation of general (key), and professional competencies by students of higher educational institutions of medical profile in connection with the transition to distance learning in quarantine]. *Trends in the development of modern scientific thought : Abstracts of X International Scientific and Practical Conference*. Vancouver, 2020, pp. 372–377. Retrieved from: <https://isg-konf.com/uk/trends-in-the-development-of-modern-scientific-thought-ua/> (In Ukrainian).
 12. Fedorchenko VI, Polianska VP, Zachepylo SV, Bobrova NO, Loban HA. [Skills of using information and communication technologies as one of the leading general competencies important in the training of a modern doctor]. *Scientific Collection «InterConf», (38): with the Proceedings of the 1st International Scientific and Practical Conference «Science, Education, Innovation: Topical Issues and Modern Aspects»*. Tallin, 2020, pp. 969-973. Retrieved from: <https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/interconf/issue/view/183> (In Ukrainian).

13. Fedorchenko VI, Polianska VP, Zacheplyo SV, Bobrova NO, Chelebii-Kravchenko IV. [Formation of integrated competencies in students of medical institutions of higher education in the conditions of coronavirus quarantine in 2020]. *The world of science and innovation. Abstracts of the 6th International scientific and practical conference*. London, 2021, pp. 21-27. Retrieved from: <https://sci-conf.com.ua/vi-mezhdunarodnaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-the-world-of-science-and-innovation-14-16-yanvary-2021-goda-london-velikobritaniya-arhiv/> (In Ukrainian).
14. Fedorchenko VI, Polianska VP, Zacheplyo SV, Bobrova NO, Chelebii-Kravchenko IV. [Zahalni kompetentnosti. Formuvannya zdatsnosti studentiv do zdiysnennya samorehulyatsiyi, vedennya zdorovoho sposobu zhyttya, zdatsnosti do adaptatsiyi ta diyi v noviy sytuatsiyi v umovakh koronavirusnoho karantynu]. *Scientific community: interdisciplinary research. Abstracts of the International scientific and practical conference*. Hamburg, 2021, pp. 549-555. Retrieved from: <https://www.interconf.top/documents/2021.01.26-28.pdf> (In Ukrainian).
15. Maldow DS. Zoom's full featured ume videoconferencing platform exceeds expectations. *Telepresence Options*. Retrieved from: http://www.telepresenceoptions.com/2013/01/zooms_full_featured_ume_videoc/
16. Google Classroom. *Google play*. Retrieved from: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.google.android.apps.classroom&hl=uk&gl=US>
17. What is Skype Meetings App (Skype for Business Web App)? *Microsoft support*. Retrieved from: <https://support.microsoft.com/en-us/office/what-is-skype-meetings-app-skype-for-business-web-app-1ff3d412-718a-4982-8ff2-a4992608cdb5>
18. [Moodle is the world's most popular learning management system. Start creating your online learning site in minutes!]. *Moodle*. Retrieved from: <https://moodle.org/?lang=uk>

(received 07.03.2021, published online 29.03.2021)

(одержано 07.03.2021, опубліковано 29.03.2021)

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Відомості про авторів/Information about the authors

Федорченко Віра Іванівна

Кандидат біологічних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології *Української медичної стоматологічної академії*, м. Полтава, Україна (т. 066 507 07 59, fedorchenko.vira@gmail.com)

V. I. Fedorchenko

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Microbiology, Virology and Immunology Department of the *Ukrainian Medical Dental Academy*, Poltava, Ukraine (066 507 07 59, fedorchenko.vira@gmail.com)

Полянська Валентина Павлівна

Кандидат біологічних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології *Української медичної стоматологічної академії*, м. Полтава, Україна (т. 095 690 84 90, imama1956@gmail.com)

V. P. Polanska

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Microbiology, Virology and Immunology Department of the *Ukrainian Medical Dental Academy*, Poltava, Ukraine (095 690 84 90, imama1956@gmail.com)

Зачепило Світлана Вікторівна

Кандидат медичних наук, доцент кафедри оториноларингології та офтальмології *Української медичної стоматологічної академії*, м. Полтава, Україна (т. 099 718 21 55, s.v.Zacheplyo@gmail.com)

S. V. Zachepnylo

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Otorhinolaryngology and Ophthalmology Department of the *Ukrainian Medical Dental Academy*, Poltava, Ukraine (099 718 21 55, s.v.Zachepnylo@gmail.com)

Н. О. Боброва

Кандидат біологічних наук, викладач кафедри мікробіології, вірусології та імунології *Української медичної стоматологічної академії*, м. Полтава, Україна.

N. O. Bobrova

Candidate of Biological Sciences, lecturer of the Microbiology, Virology and Immunology Department of the *Ukrainian Medical Dental Academy*, Poltava, Ukraine

Г. А. Лобань

Доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри мікробіології, вірусології та імунології *Української медичної стоматологічної академії*, м. Полтава, Україна (т.0505043937, galina.loban@gmail.com)

G. A. Loban

Doctor of Medical Sciences, Professor of the of Microbiology, Virology and Immunology Department of the *Ukrainian Medical Dental Academy*, Poltava, Ukraine (0505043937, galina.loban@gmail.com)

Abstract

¹N. G. Malysh,

²M. V. Matsyuk,

¹A. V. Senchenko,

¹Sumy State University, Sumy,
Ukraine;

²State Institution «Sumy Regional
Laboratory», Sumy, Ukraine

MODERN FEATURES OF THE EPIDEMIC PROCESS
OF VIRAL INFECTIONS WITH AEROSOL TRANSMISSION
IN SUMY OBLAST

Relevance. Viral infections with aerosol transmission are one of the most common infectious diseases in the world. Their relevance is due to the wide distribution and socio-medical consequences.

Objective. To study the dynamics of the incidence of viral infections with aerosol transmission in Sumy Oblast, to determine the level of influence of social and natural factors on the intensity of the epidemic process.

Materials and methods. Data from the sectoral statistical reporting of the Ministry of Health of Ukraine, Sumy Regional Laboratory Center, the Main Department of Statistics in Sumy Oblast, Sumy Regional Center of Hydrometeorology were used. Epidemiological and statistical research methods were used.

Conclusions. It was established that in Sumy Oblast the epidemic process of aerosol viral infections was characterized by a pronounced tendency to reduced incidence of influenza ($R_{inc.}^{aver.} = -6.2\%$) and rubella ($R_{inc.}^{aver.} = -22.7\%$), moderate reduction tendency – to mumps ($R_{inc.}^{aver.} = -2.4\%$); high intensity with no reduction in incidence – for other acute respiratory diseases ($R_{inc.}^{aver.} = 0.2\%$); a sharp increase in the incidence of measles ($R_{inc.}^{aver.} = 23.1\%$). Coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 was found in 3% of the population. The average long-term rates of measles, rubella, and mumps vaccinations with MPR-1 and MPR-2 vaccines were 70.9 % and 61.2 %, respectively. An inverse correlation was established between air humidity, population, coefficients of natural and migratory movement and measles incidence ($p < 0.05$). The system of epidemiological surveillance of infections of viral etiology with aerosol transmission requires new approaches to the development of preventive measures.

Key words: Epidemic situation, influenza, coronavirus infection, measles, vaccination.

Corresponding author: ng.malysh@kinf.sumdu.edu.ua

Резюме

¹Н. Г. Малиш,²М. В. Мацюк,¹А. В. Сенченко,¹Сумський державний університет, м. Суми, Україна;²Державна установа "Сумський обласний лабораторний центр", м. Суми, Україна

СУЧАСНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ З АЕРОЗОЛЬНИМ ШЛЯХОМ ПЕРЕДАЧІ У СУМСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Актуальність проблеми. Вірусні інфекції з повітряно-крапельним механізмом передачі є одними із найбільш поширених інфекційних хвороб у світі. Їх актуальність обумовлена широким розповсюдженням та соціально-медичними наслідками.

Мета роботи. Дослідити динаміку захворюваності на вірусні інфекції з аерозольним шляхом передачі у Сумській області, визначити рівень впливу соціальних та природних факторів на інтенсивність епідемічного процесу.

Матеріали і методи. Використано дані галузевої статистичної звітності МОЗ України, ДУ «Сумський обласний лабораторний центр», Головного управління статистики у Сумській області, Сумського обласного центру гідрометеорології. Застосовано епідеміологічні та статистичні методи дослідження.

Висновки. Встановлено, що у Сумській області епідемічний процес аерозольних вірусних інфекцій характеризувався вираженою тенденцією до зниження захворюваності на грип ($T_{\text{зн.}}^{\text{ср}} = -6,2 \%$) та краснуху ($T_{\text{зн.}}^{\text{ср}} = -22,7 \%$), помірною – на епідемічний паротит ($T_{\text{зн.}}^{\text{ср}} = -2,4 \%$); високою інтенсивністю, без тенденції до зниження – на інші гострі респіраторні ($T_{\text{зн.}}^{\text{ср}} = 0,2 \%$); різким зростанням захворюваності – на кір ($T_{\text{зн.}}^{\text{ср}} = 23,1 \%$). Коронавірусна інфекція, спричинена SARS-CoV-2, була виявлена у 3 % населення. Середньобагаторічний показник проведення щеплень проти кору, краснухи та епідемічного паротиту вакциною КПК-1 та КПК-2 становив, відповідно, 70,9 % та 61,2 %. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між показниками вологості повітря, чисельністю населення, коефіцієнтами природного та міграційного руху і захворюваністю на кір ($p < 0,05$). Система епідеміологічного нагляду за інфекціями вірусної етіології з аерозольним шляхом передачі потребує нових підходів до розробки профілактичних заходів.

Ключові слова: Епідемічна ситуація, грип, коронавірусна інфекція, кір, вакцинація.

Автор, відповідальний за листування: ng.malysh@kinf.sumdu.edu.ua

Вступ

Вірусні інфекції з повітряно-крапельним механізмом передачі є одними із найбільш поширених інфекційних хвороб у світі. Актуальність грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) обумовлена їх масовістю, сезонністю та значними соціально-медичними наслідками. Експерти ВООЗ констатують постійне зростання показників захворюваності. Упродовж пандемії, викликаній вірусом грипу А(H1N1), померло від 100 до 400 тис. людей [1]. В Україні грип та ГРВІ щорічно діагностують у 10–14 млн. осіб. Питома вага цих інфекцій у структурі інфекційної захворюваності є дуже високою і коливається від 85 до 90 % [2].

Випадки захворювань на коронавірусну інфекцію у сучасних умовах реєструються по всьому світу. У 2002 р. – SARS-CoV, у 2012 р. – MERS-CoV – спричинили спалахи захворюваності. У 2019 р. був виявлений та викликав пандемію новий коронавірус SARS-CoV-2 [3]. Показник летальності від COVID-19 у різних країнах світу суттєво відрізняється. В Ісландії він склав 0,56 %, у Франції – 18 % у [4].

Впровадження імунопрофілактики сприяло зниженню захворюваності на інфекційні хвороби. За даними ВООЗ у 2000–2018 рр. завдяки вакцинації, число випадків смертей від кору зменшилося на 23,2 млн. Летальність знизилася на 73 % [5]. Водночас у сучасний час на Євро-

пейському континенті відбувається чергове циклічне зростання захворюваності на кір [6]. Більшість випадків (76,2 %) захворювання на кір в Європейському регіоні у 2006 р. були зареєстровані в Україні. У 2012 р. цей показник дещо знизився, однак залишався дуже вагомим – майже 48 % [7]. Незважаючи на те, що масштабні епідемії краснухи у сучасних умовах були зафіксовані в Китаї, Конго, Нігерії, Грузії, Туреччині та Україні, завдяки щепленням, у світі кількість зареєстрованих випадків краснухи зменшилася на 97 %. Із 194 країн 86,7 % вже впровадили вакцинацію проти цієї інфекційної хвороби [8, 9]. Імунопрофілактика епідемічного паротиту зумовила зниження показників захворюваності у світі [10]. В Україні епідемічна ситуація щодо епідемічного паротиту є відносно благополучною. Реєструються спорадичні випадки захворювання [11].

Зважаючи на те, що епідемічна ситуація інфекційних хвороб під впливом соціальних, природних та біологічних факторів змінюється, **метою нашої роботи** було дослідження сучасних особливостей епідемічного процесу вірусних інфекцій з аерозольним шляхом передачі у Сумській області та визначення чинників, які імовірно могли змінювати його інтенсивність.

Матеріали та методи. У роботі використано дані галузевої статистичної звітності МОЗ України (державна статистична звітність ф. № 1,

ф. № 2), ДУ «Сумський обласний лабораторний центр», Головного управління статистики у Сумській області, Сумського обласного управління гідрометеорології, інформаційні матеріали щодо захворюваності на COVID-19, звіти про виконання профілактичних щеплень населення Сумської області у 2009–2019 рр.

Використано епідеміологічні та статистичні методи дослідження. Статистичну обробку проводили із застосуванням загальноприйнятих методів варіаційної і кореляційної статистики. Використовували значення середньої арифметичної (M), середнього темпу приросту захворюваності ($T_{\text{пр}}^{\text{ср.}}$), помилки середньої арифметичної (m), критерію Стюдента (t), рівня значущості (p). Результати кореляційного аналізу представлені у вигляді парних коефіцієнтів кореляції (r). Використані програми Microsoft Office Excel 2010, STATISTICA 6.0 (Statsoft, США).

Результати роботи та їх обговорення. Встановлено, що інцидентність на грип у Сумській області коливалася у межах 5,1–359,8 на 100 тис. нас. При вираженій тенденції до зниження захворюваності ($T_{\text{зн.}}^{\text{ср.}} = -6,2 \%$), епідемічний процес характеризувався різкими зростаннями захворюваності: у 2009 та 2016 рр. (рис. 1). Щороку від 0,005 % до 0,4 % населення було інфіковано вірусами грипу.

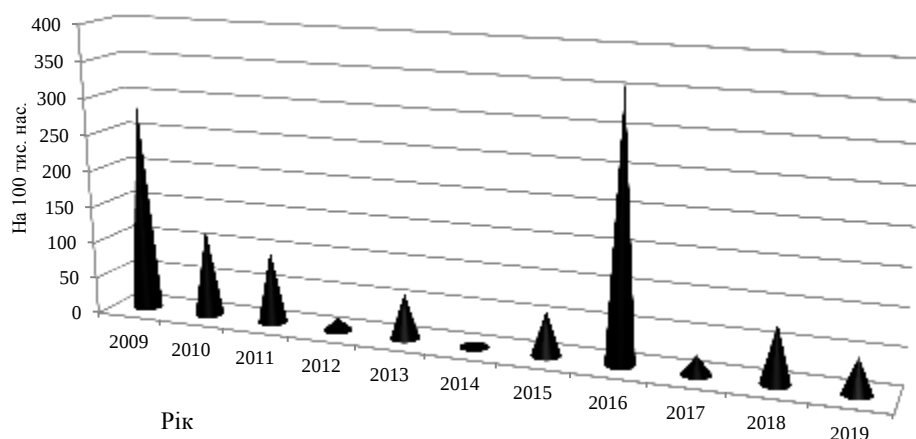


Рисунок 1 – Захворюваність на грип у Сумській області

Як свідчать результати досліджень, проведених іншими науковцями, епідемічна ситуація із захворюваністю на грип, що склалася у світі та в Україні загалом, була притаманною і Сумській області [12]. Пандемічне поширення вірусу грипу А/Н1N1/09 відбувалося у 2009–2010 рр. як в Україні, так і у світі. Найчастіше (понад 80 %) випадки смерті реєстрували у групі хворих віком від 18 до 50 років. Науковці припускали, що подібний збудник вже циркулював у людській популяції у 1940–1971 рр., а тому, за їх думкою, наявність клітин імунологічної пам'яті та перехресний імунітет, сприяли низькому рівню за-

хвороби. Найчастіше реєстрували у групі хворих віком від 18 до 50 років. Науковці припускали, що подібний збудник вже циркулював у людській популяції у 1940–1971 рр., а тому, за їх думкою, наявність клітин імунологічної пам'яті та перехресний імунітет, сприяли низькому рівню за-

хворюваності осіб похилого віку на грип, спричинений вірусом А/Н1N1/09 [13].

Динаміка захворюваності у 2009–2019 рр. на інші ГРВІ характеризувалася монотонним перебігом і високою інтенсивністю. В епідемічний процес було втягнуто від 13,5 % до 20,4 % населення області. Показники захворюваності варіювали від 13510,2 на 100 тис. нас. до 20432,1, без тенденції до її зниження ($T_{зр.}^{сер.} = 0,2 \%$).

Як свідчать дані досліджень, у досліджуваному періоді епідемічна ситуація з ГРВІ у Сумській області суттєво не відрізнялася від ситуації, що склалася в інших регіонах України та світі [14].

Загальновідомо, що вакцинація сприяла зниженню рівня захворюваності на інфекційні хвороби. У Сумській області у 2009–2019 рр. епідемічній ситуації щодо захворюваності на кір, краснуху та епідемічний паротит було притаманне зростання частоти реєстрації випадків кору ($T_{зр.}^{сер.} = 23,1 \%$), зниження – краснухи ($T_{зн.}^{сер.} = -22,7 \%$) та епідемічного паротиту ($T_{зн.}^{сер.} = -2,4 \%$). Показники захворюваності на кір коливалися від 0,6 на 100 тис. нас. у 2009 р. до 23,4 у 2019 р., краснуху – від 21,4 на 100 тис. нас. у 2009 р. до 0,3 у 2019 р., епідемічний паротит від 2,1 на 100 тис. нас. у 2009 р. до 1,7 у 2019 р. (рис. 2).

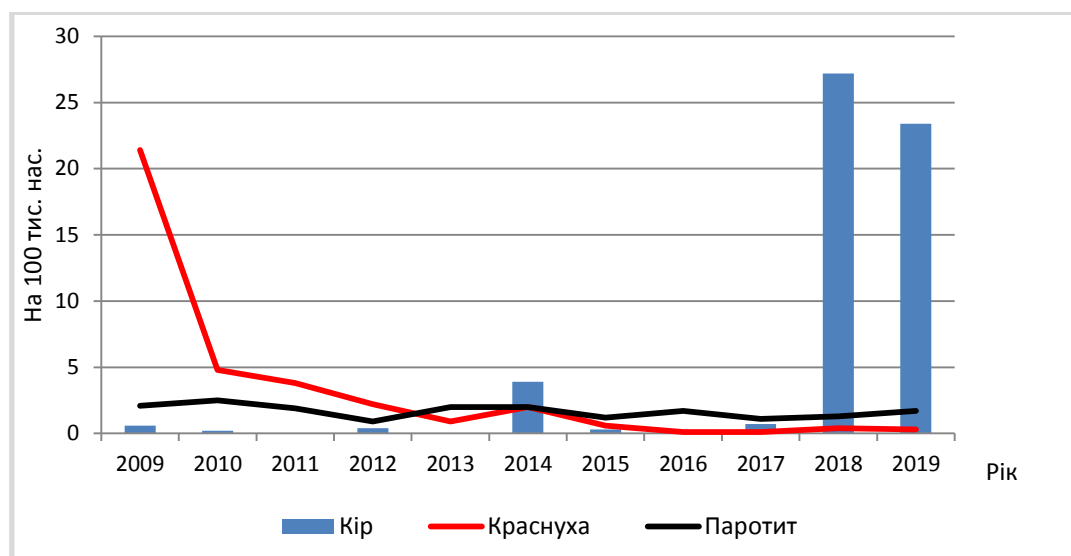


Рисунок 2 – Захворюваність на кір, краснуху, епідемічний паротит у Сумській області

Запланований ВООЗ глобальний план дій щодо елімінації кору (до 2015 р. у 4 регіонах світу та до 2020 р., ще у 5 регіонах) не був досягнутий. Навпаки, епідемічна ситуація щодо захворюваності на кір з 2011 р. стала погіршуватися. За думкою науковців цьому сприяло як накопичення контингенту осіб, які не пройшли вакцинацію від кору, так і посилення у сучасних умовах процесів зовнішньої і внутрішньої міграції населення [15].

Підвищення інтенсивності епідемічного процесу кору у 2018 р. спостерігалось не лише у Сумській області та Україні загалом, але і в інших країнах світу [16]. У 2017 р. показник захворюваності на кір в Україні порівняно з 2016 р. зріс в 46,8 раз [17]. За даними науковців у регіонах, де рівень охоплення плановою вакцинацією був найменшим (Львівська, Івано-Франківська, Закарпатська, Тернопільська, Вінницька, Чернівецька), найчастіше реєстрували

випадки захворювання на кір. У віковій структурі домінували діти віком від 0 до 17 років – 82 % [18].

У різних частинах земної кулі епідемічна ситуація щодо захворюваності на краснуху є неоднозначною. Експерти ВООЗ констатують, що упродовж 2000–2012 рр. частота реєстрації випадків захворювання на краснуху у світі зменшилася на 86 %. У 2015 р. ВООЗ офіційно оголосила про те, що на Американському континенті краснуха елімінована. Водночас, як свідчать науковці, сучасну ситуацію із краснухою не можна вважати благополучною, оскільки у тих чи інших регіонах світу періодично виникають спалахи цієї недуги [19]. Тенденція до зниження захворюваності на краснуху була притаманна Україні загалом та Сумській області зокрема [17].

Регулярна вакцинація сприяла і зниженню захворюваності на епідемічний паротит. Водно-

час окремі науковці у своїх публікаціях наводять дані про активізацію епідемічного процесу епідемічного паротиту. За результатами проведених наукових досліджень встановлено, що з 2007 р. спостерігається помірна тенденція до зростання захворюваності. Спалахи епідемічного паротиту були зафіксовані у 2004–2010 рр. у Великій Британії, США та Молдові, у 2015 р. – у Кореї. Численні спалахи епідемічного паротиту зареєстровані у 2016 р. у США [20]. За думкою дослідників зростання рівня захворюваності на епідемічний паротит, виникнення спалахів було обумовлене з одного боку неефективністю існуючих вакцин (не співпадали генотип вакцини і штами вірусу паротиту, що циркулюють у

популяції), з іншого – зниженням імунітету під впливом факторів зовнішнього середовища, як природних, так і соціальних [21].

Загальновідомо, що респіраторним вірусним інфекціям притаманна сезонність. Досліджуючи сезонний розподіл випадків захворювання на кір, краснуху, епідемічний паротит, було встановлено, що найчастіше кір діагностували у березні-червні та серпні (від 9,2 до 21,7 %), краснуху – у січні-травні та листопаді (від 10,3 до 22,6 %), епідемічний паротит – у лютому, квітні та серпні (від 10,1 до 12,1 %) (рис. 3). Коефіцієнт сезонності краснухи становив – 64,1 %, кору – 53,04 %, епідемічного паротиту – 28,3 %.

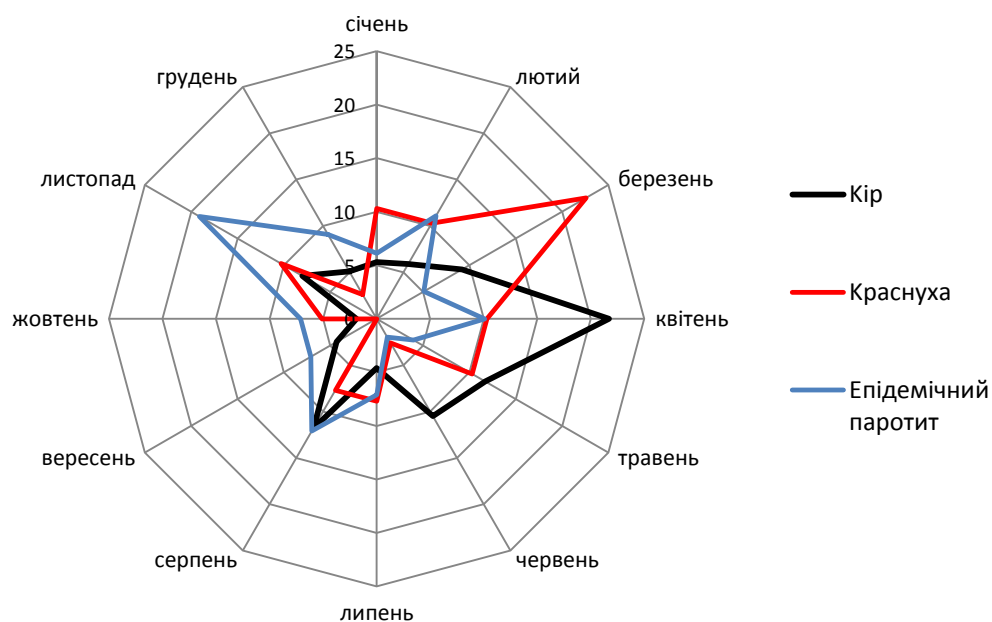


Рисунок 3 – Помісячний розподіл випадків захворювання на кір, краснуху, епідемічний паротит (%)

Наприкінці минулого сторіччя людство стикнулося з появою нових, раніше невідомих небезпечних інфекційних захворювань, які супроводжувалися високою смертністю. Коронавірусна інфекція, спричинена SARS-CoV-2, що вперше була виявлена у Китаї у 2019 р., стала надзвичайною подією для системи охорони здоров'я у всьому світі. У Сумській області перші випадки нової коронавірусної інфекції були діагностовані у березні 2020 р. (рис. 4). За період з березня по листопад 2020 р. частота виявлення випадків захворювання на інфекцію, спричинену SARS-CoV-2, зросла у 900 разів. У 3 % населення області була діагностована нова коронавірусна інфекція. Показник захворюваності досяг рівня 2773,5 на 100 тис. нас. Працездатні особи у віці від 18 до 65 років – домінували (майже

84 %) у структурі захворілих. Особи віком 65 років і старше – склали 12,6 %. Найменше постраждали діти (3,3 %). Частка жінок становила 61,5 %. У структурі хворих медичні працівники складали – 4,4 %. Показник летальності склав 1,25 %.

Як свідчать дані звітів ДУ «Сумський обласний лабораторний центр», частота виявлення SARS-CoV-2 із біологічного матеріалу осіб з підозрою на COVID-19 у листопаді 2020 р. зросла порівняно з березнем 2020 р. у 7,8 рази.

Слід зазначити, що проведення профілактичних заходів, щодо недопущення поширення випадків захворювання на коронавірусну інфекцію, викликану SARS-CoV-2, на підприємствах та в установах, підвищення рівня обізнаності населення щодо основних індивідуальних про-

філактичних заходів (використання масок, гігієна рук, гігієна кашлю, утримання від контактів з особами, які мають симптоми респіраторних захворювань, використання антисептиків та дезінфікуючих засобів), сприяли тому, що знизилася захворюваність і на інші антропонозні інфек-

ції вірусної етіології з аерозольним шляхом передачі. Так, у 2020 р., порівняно з 2019 р., встановлено різке зниження частоти реєстрації випадків захворювання на кір, краснуху та епідемічний паротит ($p < 0,05$).

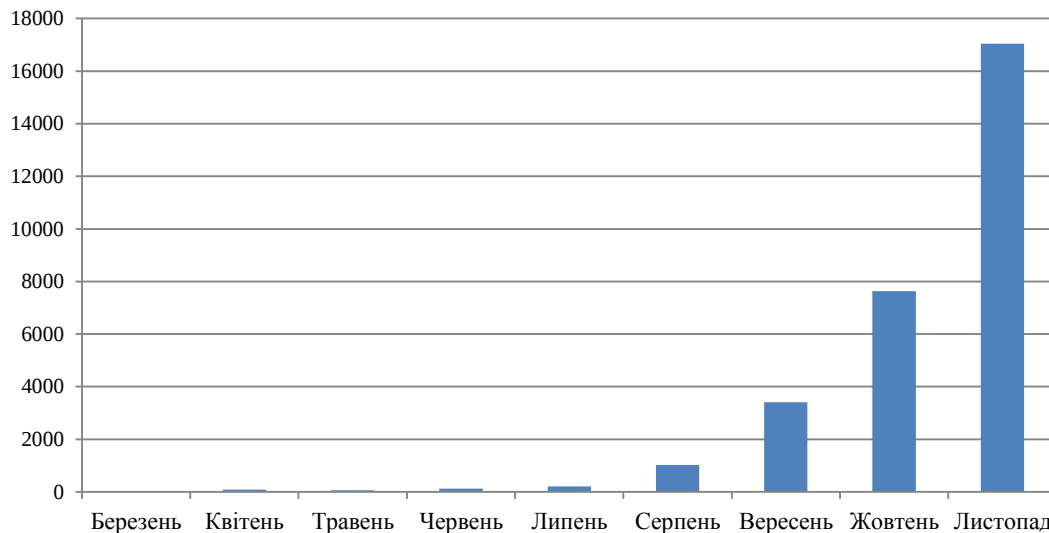


Рисунок 4 – Епідемічна ситуація з COVID-19 у Сумській області у 2020 р. (зарєєстровано випадків захворювання)

З метою визначення чинників, які могли впливати на інтенсивність епідемічного процесу вірусних інфекцій з аерозольним шляхом передачі, нами були досліджені звіти про виконання плану профілактичних щеплень населення проти кору, краснухи, епідемічного паротиту, демографічні показники та природні фактори Сумської області.

Як свідчать дані офіційної звітності, показники виконання плану вакцинації КПК-1 (проводиться у 12 місяців життя дитини) коливалися у діапазоні 44,5–98 %, вакциною КПК-2 (проводиться у 6 років) – 25,6–97,3 %. При цьому слід зазначити, що загалом зберігається тенденція до збільшення показників охоплення (відповідно $T_{зр.}^{сер.} = 1,7 \%$ і $T_{зр.}^{сер.} = 4,3 \%$) (рис. 5).

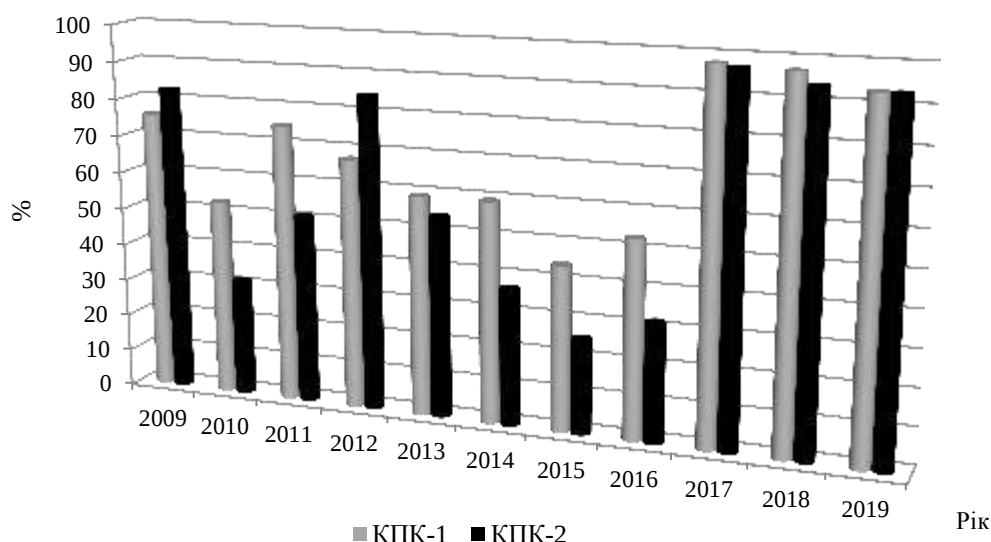


Рисунок 5 – Показники виконання плану профілактичних щеплень вакциною КПК-1 і КПК-2 (%)

Показники охоплення щепленнями дозволяють побічно оцінити стан популяційного імунітету. Нормативні показники для оцінки охоплення щепленнями постійно підвищуються, однак, як правило, охоплення щепленнями не повинно бути нижчим ніж 95 %. Зважаючи на вищезазначене, можна очікувати у найближчі роки зростання захворюваності на кір, краснуху, епідемічний паротит, оскільки низькі рівні показників охоплення щепленнями неминує призвести до зниження рівня популяційного імунітету, за рахунок зменшення у його структурі част-

ки післявакцинального імунітету. Водночас у даному дослідженні нам не вдалося встановити зворотну кореляційну залежність між показниками виконання плану охоплення щепленнями та рівнями захворюваності на кір, краснуху, епідемічний паротит. Особливо потребує переосмислення та більш детального наукового вивчення вплив у сучасних умовах вакцинації на інтенсивність епідемічного процесу кору. Між рівнями захворюваності на кір та щепленнями проти цієї недуги встановлено середньої сили прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,643$) (табл. 1).

Таблиця 1 – Парні коефіцієнти кореляції між рівнями захворюваності на кір, краснуху, епідемічний паротит та показниками охоплення профілактичними щепленнями

Нозологічна форма	Вакцинація	
	КПК-1	КПК-2
Кір	$r = 0,643$; $m = \pm 0,23$; $t = 3,2$ $p = 0,04$	$r = 0,601$; $m = \pm 0,24$; $t = 2,5$ $p = 0,05$
Краснуха	$r = 0,112$; $m = \pm 0,30$; $t = 0,4$ $p = 0,74$	$r = 0,007$; $m = \pm 0,30$; $t = 0,4$ $p = 0,98$
Епідемічний паротит	$r = 0,280$; $m = \pm 0,28$; $t = 1,0$ $p = 0,41$	$r = 0,468$; $m = \pm 0,27$; $t = 1,7$ $p = 0,15$

Отже, враховуючи вищевикладене, ми дійшли висновку, що корелює з висновками інших науковців про те, що у сучасних умовах на інтенсивність епідемічного процесу кору, краснухи та епідемічного паротиту, впливає дуже багато чинників. Вакцинація є важливим фактором у системі профілактичних заходів, спрямованих на зниження захворюваності, однак не єдиним [16].

Сумська область розташована на північному сході України і знаходиться у лісостеповій та поліській природних зонах. Як і майже на всій території України, клімат області помірно – континентальний. При дослідженні основних кліматичних показників, а саме, температури повітря, опадів, вологості у 2009–2019 рр., було встановлено, що середньомісячний показник температури повітря у січні та лютому склав – ($-5,3$ °C), березні – $0,4$ °C, квітні – $8,8$ °C, травні – $15,8$ °C, червні – $18,5$ °C, липні – $21,2$ °C, серпні – $20,0$ °C, вересні – $13,8$ °C, жовтні – $7,3$ °C, листопаді – $2,1$ °C, грудні – ($-3,2$ °C); вологості – у січні та лютому – $85,3$ %, березні – $77,9$ %, квітні – $67,1$ %, травні – $64,7$ %, червні – $68,2$ %, липні – $70,4$ %, серпні – $67,4$ %, вересні – $74,7$ %, жовтні – $81,3$ %, листопаді – $87,1$ %, грудні – $87,2$ %; опадів – у січні – $42,2$ мм, лютому – $36,1$ мм, березні – $39,4$ мм, квітні –

$31,5$ мм, травні – $56,9$ мм, червні – $57,5$ мм, липні – $76,2$ мм, серпні – $43,2$ мм, вересні – $53,4$ мм, жовтні – $46,2$ мм, листопаді – $36,1$ мм, грудні – $37,6$ мм.

Загальновідомо, що рівень захворюваності на респіраторні вірусні інфекції у холодну пору року зростає, що пов'язано з активізацією механізму передачі. Нами було досліджено кореляційні зв'язки між сезонним розподілом випадків захворювання на вірусні інфекції з аерозольним шляхом передачі, щодо яких розроблена та впроваджена планова специфічна імунопрофілактика та середньомісячними показниками температури повітря, вологості й опадів. Проведений аналіз показав відсутність кореляційної залежності між помісячним розподілом випадків захворюваності на кір, краснуху, епідемічний паротит та середньомісячними показниками температури повітря та опадів. Нами була встановлена кореляційна залежність між сезонним розподілом випадків захворювання на кір та рівнями вологості ($r = -0,599$; $m = \pm 0,25$; $t = 2,4$; $p = 0,042$), що опосередковано свідчить про те, що активність вірусу кору зменшується в умовах більш високої відносної вологості. Віруси краснухи та епідемічного паротиту залишалися однаково активними при різній вологості, оскільки між захворюваністю на краснуху та епіде-

мічним паротитом і даним природним фактором статистичної залежності виявлено не було ($p > 0,05$).

Демографічний стан населення Сумської області характеризувався депопуляційними процесами. Зафіксовано зменшення чисельності населення з 1184,0 тис. у 2009 р. до 1081,4 тис. у 2019 р. (на 9,5 %). Коефіцієнт природного руху населення знаходився у межах від (-6,9 на 1000 нас.) до (-10,1 на 1000 нас.), коефіцієнт міграційного руху – коливався від (10,5 на 10000 нас.) до (-20,5 на 10000 нас.).

Загальновідомо, що головним завданням кореляційного аналізу є оцінка коефіцієнтів кореляції. Прямі середньої сили кореляційні зв'язки були встановлені між рівнями захворюваності на краснуху та чисельністю населення ($r =$

0,684; $m = \pm 0,22$; $t = 3,1$; $p = 0,023$), зворотні – між інцидентністю на кір і чисельністю населення ($r = -0,674$; $m = \pm 0,22$; $t = 3,1$; $p = 0,025$), природного ($r = -0,763$; $m = \pm 0,19$; $t = 4,3$; $p = 0,008$) та міграційного руху населення ($r = -0,649$; $m = \pm 0,25$; $t = 2,6$; $p = 0,033$). Між рівнями захворюваності на епідемічний паротит, грип, ГРВІ та демографічними показниками кореляційної залежності виявлено не було ($p > 0,05$).

Тобто, вплив демографічного фактору на інтенсивність епідемічного процесу вірусних інфекцій з аерозольним шляхом передачі є неоднаковим. Можна припустити, що зростання чисельності населення в області опосередковано сприятиме зростанню захворюваності на краснуху.

Висновки

1. Епідемічний процес вірусних інфекцій з аерозольним шляхом передачі у Сумській області характеризується зниженням захворюваності на грип ($T_{\text{зн.}}^{\text{ср}} = -6,2\%$), краснуху ($T_{\text{зн.}}^{\text{ср}} = -22,7\%$), епідемічний паротит ($T_{\text{зн.}}^{\text{ср}} = -2,4\%$), високою інтенсивністю та монотонністю – на ГРВІ ($T_{\text{зн.}}^{\text{ср}} = 0,2\%$), зростанням – на кір ($T_{\text{зн.}}^{\text{ср}} = 23,1\%$). Динаміка захворюваності на коронавірусну інфекцію COVID-19 відзначалася стрімким зростанням частоти реєстрації випадків. У віковій структурі превалювали особи віком від 18 до 65 років – 84,1 %. Показник летальності склав 1,25 %.

2. Система епідеміологічного нагляду за вірусними інфекціями з аерозольним шляхом передачі потребує удосконалення, оскільки їх епідемічний процес знаходиться під впливом соціальних і природних факторів, що змінюються. У 2009–2019 рр. план профілактичних щеплень вакцинами КПК-1 та КПК-2 – виконано на 70,9 % та 61,2 % відповідно, що опосередковано свідчить про зниження рівня популяційного імунітету. Встановлена кореляційна залежність між частотою реєстрації випадків кору та показниками чисельності, природного, міграційного руху населення, відносної вологості повітря ($-0,599 < r < -0,763$; $p < 0,05$).

References (список літератури)

1. Grinevich OY, Markovich IG. Influenza A (H1N1) Pandemic: A Review of Events 2009–2010 Preliminary forecast for the epidemic season 2010–2011. *Simeina medytsyna*. 2010;4:3–6.
2. Mamedaliev NA, Maiden VP. The results of a questionnaire survey of the population of the city of Odessa on the incidence of ARVI. *Visnyk sotsialnoi hihieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy*. 2017; 3(73): 80–82. doi: 10.11603/1681-2786.2017.3.8271
3. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S. et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez. Med*. 2020; 1;28(2):174–184.
4. Elrashdy F, Redwan EM, Uversky VN. Why COVID-19 transmission is more efficient and aggressive than viral transmission in previous coronavirus epidemics? *Biomolecules*. 2020;10(9):1312. Retrieved from: <https://doi.org/10.3390/biom10091312>
5. WHO, Measles. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles>. Accessed: December 5, 2019.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Measles outbreaks still ongoing in 2018 and fatalities reported from four countries. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/measles-outbreaks-still-ongoing-2018-and-fatalities-reported-four-countries>. Accessed: March 9, 2018.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Monthly measles and rubella monitoring report, July 2018. Available

- from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/monthly-measles-and-rubella-monitoring-report-july-2018>. Accessed: July 13, 2018.
8. WHO, Rubella. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rubella>. Accessed: October 4, 2019.
9. CDC. Rubella. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases 2020.13(20):325–338. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/rubell.html>
10. Beleni AI, Borgmann S. Mumps in the Vaccination Age: Global Epidemiology and the Situation in Germany. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8):1618. doi: 10.3390/ijerph15081618
11. Kolesnikov IP, Mokhort GA, Kolesnikov MM et. al. General assessment of the incidence of vaccine-controlled infections in Ukraine (1944–2014), according to the main epidemiological criteria. *Medychna nauka Ukrainy*. 2016;12(1-2):64–71.
12. Dibrova SP. A retrospective assessment of the influenza A (H1N1) epidemic in Ukraine in terms of pathology. *Lik. sprava*. 2015;(1-2):55–58.
13. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM. et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jun 28;4(1):3. doi: 10.1038/s41572-018-0002-y.
14. Roth DE, Gaffey MF, Smith-Romero E et al. Acute respiratory infection case definitions for young children: a systematic review of community-based epidemiologic studies in South Asia. *Trop Med Int Health*. 2015;20(12):1607–1620. doi: 10.1111/tmi.12592.
15. Aleshkin VA, Tikhonova NT, Gerasimova AG. and others. Problems on the way to achieving measles elimination in the Russian Federation. *Journal. Zhurn mikrobiol*. 2016;(5):29–34. Retrieved from: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2016-5-29-34>
16. Volyanskaya LA, Burbela EI, Romanyuk LB. Uncontrollable measles in the era of vaccine-preventable diseases. *Zdorove rebenka*. 2019;14(4):242–250. doi:10.22141/2222-0551.14.4.2019.174038
17. Daragan GM, Krushinskaya TY, Stepansky DO et. al. Current issues of vaccination and epidemiological surveillance of measles and rubella in Ukraine. *Klinichna medytsyna*. 2018; V.XXIII;1:38–44. Retrieved from: [https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.I\(part\).127206](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.I(part).127206)
18. Artyushchenko KA, Sokolova AA. Measles incidence in Ukraine for the period 2012–2017 Medicine of the third millennium: *Zbirnyk tez mizhvuzivskoi konferentsii molodykh vchenykh ta studentiv* (Kharkiv – January 29–31, 2019). Kharkiv, 2019:15–16.
19. Lambert N, Strebel P, Orenstein W. et al. Rubella. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2297–2307. doi:10.1016/S0140-6736(14)60539-0
20. White SJ, Boldt KL, Holditch SJ. et al. Measles, mumps, and rubella. *Clin Obstet Gynecol*. 2012; 55(2):550–559. doi: 10.1097/GRF.0b013e31824df256
21. Park SH. Resurgence of mumps in Korea. *Infect Chemother*. 2015;47(1):1–1. doi:10.3947/ic.2015.47.1.1

(received 24.02.2021, published online 29.03.2021)

(одержано 24.02.2021, опубліковано 29.03.2021)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Малиш Ніна Григорівна – доктор медичних наук, доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету, 40007, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми (E-mail: ng.malysh@kinf.sumdu.edu.ua; тел.: +38(099) 62-70-255);

Мацюк Михайло Володимирович – заступник директора ДУ «Сумський обласний лабораторний центр», 40003, вул. Привокзальна 27, м. Суми (E-mail: malysh.ng@gmail.com);

Сенченко Анна Василівна – студентка Сумського державного університету, 40031, вул. Ковпака 77 Б, кв. 51, м. Суми (E-mail: senchenko_anya@ukr.net. тел.: +38(095) 24-77-996).

Наукове видання

Eastern Ukrainian Medical Journal

Науковий журнал

e-mail: eumj@med.sumdu.edu.ua
<http://eumj.med.sumdu.edu.ua>

Стиль та орфографія авторів збережені

Технічний редактор – Коваль М. В.

Комп'ютерне складання та верстання – Красько Н. А.

Художник-оформлювач – Коваль М. В.

Підписано до друку 29.03.2021. Формат 60x84/8
Папір офс. Друк офс.
Ум. друк. арк. 14,5.
Наклад 100 пр. Замовлення № _____

Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру
ДК № 3062 від 17.12.2007.

Надруковано у друкарні СумДУ
Вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.