



RS Global

# INTERNATIONAL

Scientific and Practical  
CONFERENCE

.....

International Trends  
in Science and Technology

**Proceedings of the  
XXIV International Scientific and  
Practical Conference**

**International Trends in  
Science and Technology**

**December 30, 2020,  
Warsaw, Poland**

Copies may be made only from legally acquired originals.  
A single copy of one article per issue may be downloaded for personal use (non-commercial research or private study). Downloading or printing multiple copies is not permitted. Electronic Storage or Usage Permission of the Publisher is required to store or use electronically any material contained in this work, including any chapter or part of a chapter. Permission of the Publisher is required for all other derivative works, including compilations and translations. Except as outlined above, no part of this work may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means without prior written permission of the Publisher.

**ISBN 978-83-958980-7-5**

© RS Global Sp. z O.O.;  
© The Authors

**RS Global Sp. z O.O.  
Warsaw, Poland  
2020**

**Founder:**  
RS Global Sp.z O.O.,  
Scholarly Publisher  
Warsaw, Poland

**Publisher Office's  
address:**

Dolna 17, lok. A\_02  
Warsaw, Poland,  
00-773

E-mail:  
rsglobal.poland@gmail.com

The authors are fully responsible for the facts mentioned in the articles. The opinions of the authors may not always coincide with the editorial boards point of view and impose no obligations on it.

## CONTENTS

### AGRICULTURE

<i>D. Bedoshvili, M. Mosulishvili, M. Merabishvili, G. Chkhutiashvili, M. Chokheli, N. Ustiashvili, I. Maisaia</i> HERITAGE WHEATS OF GEORGIA.....	3
<i>Kapanadze Sh. I., Kopaliani R. Sh.</i> FEATURES OF GROWTH AND DEVELOPMENT DYNAMICS OF LAUREL BRANCHES IN WEST GEORGIA (SAMEGRELO REGION) CONDITIONS.....	6

### MEDICINE

<i>Kipiani E., Butsashvili M., Kamkamidze G., Abashidze G.</i> STUDY OF RISK FACTORS AFFECTING HBV VACCINE EFFICIENCY AMONG CHILDREN IN GEORGIA.....	10
<i>Levchenko Valerii Anatoliiovych, Vakaliuk Ihor Petrovych, Ovchar Anna Ihorivna, Zarivna Iryna Volodymyrivna, Maksymiak Mariana Viktorivna</i> FEATURES OF VENTILATION DISORDERS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION.....	14
<i>Литвинець Людмила Ярославівна, Литвинець Владислава Євгенівна, Горючий Віктор Іванович, Литвинець-Голутяк Уляна Євгенівна</i> РОЛЬ БІЛКІВ ГОСТРОЇ ФАЗИ ПРИ СТРЕСОВОМУ НЕТРИМАННІ СЕЧІ.....	20
<i>Сандуляк Т. В.</i> ПОПЕРЕДЖУВАНІСТЬ ЗАХВОРЮВАНЬ І ВІДВОРОТНІСТЬ ПРИЧИН СМЕРТІ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ.....	23

### CHEMISTRY

<i>Anichina K.</i> SYNTHESIS AND ANTINEMATODAL ACTIVITY STUDIES OF SOME FUSED TRIAZINOBENZIMIDAZOLES.....	33
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

### COMPUTER SCIENCE

<i>Dashdemberel J., Buren-Arvijikh D.</i> LINEAR SEARCH ALGORITHM TO BE SOLVED BY PARAMETER LOOP.....	36
----------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## HERITAGE WHEATS OF GEORGIA

D. Bedoshvili<sup>1</sup>, M. Mosulishvili<sup>2,3</sup>, M. Merabishvili<sup>1</sup>, G. Chkhutiashvili<sup>4</sup>, M. Chokheli<sup>4</sup>,  
N. Ustiashvili<sup>2</sup>, I. Maisia<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Institute of Crop Science, Agricultural University of Georgia, Tbilisi, Georgia

<sup>2</sup>Institute of Ecology, Ilia State University, Tbilisi, Georgia

<sup>3</sup>Georgian National Museum, Tbilisi, Georgia

<sup>4</sup>Scientific Research Center for Agriculture, Tbilisi, Georgia

<sup>5</sup>Institute of Botany, Ilia State University, Tbilisi, Georgia

<sup>6</sup>National Botanical Garden of Georgia, Tbilisi, Georgia

DOI: [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_conf/30122020/7344](https://doi.org/10.31435/rsglobal_conf/30122020/7344)

**Abstract.** Georgia is characterized by remarkable diversity of the domesticated wheat. Five out of the fourteen wheat species found in Georgia, originate from Georgia and are local endemics. These wheat species are characterized by their taxonomic identity, morphology and the role they played in the ancient agriculture of Georgia. They are also important breeding material as contain genes for local adaptation.

**Keywords:** Wheat, endemic, hulled wheat, free-threshing wheat, dika, zanduri, makha, asli.

**Introduction.** Georgia is the only country in the world, where as many as 15 species of wheat are present out of 20 recognized worldwide. Georgia is characterized by the highest diversity and endemism of ancient hulled wheats, highest diversity of free-threshing wheats, presence of all tetraploid wheats and of a special endemic *T. timopheevii* - *T. zhukovskyi* lineage of AAGG-AAGGAA genomes (Sinskaya, 1969). Archeological excavations of the ancient Neolithic farming society (Shulaveri-Shomu complex) confirmed existence of nine species of wheat in Arukhlo and eight domesticated wheat species in each of Shulaveri and Khramis Didi Gora (southeast Georgia) dated back as 8000 BP (Rusishvili, 1988). Cultivation of wheat by Georgians is mentioned in the works of Greek historians Herodotus and Xenophon (Kaukhchushvili, 1960). The names of the ancient Georgian wheats such as Zanduri, Makha and others were first mentioned in Georgian written sources as early as the 5<sup>th</sup> century AD.

***Triticum carthlicum* Nevski (Karthlian wheat).**

*T. carthlicum* Nevski (Karthlian wheat) has been cultivated for at least 8000 years. It is tetraploid (AABB) spring wheat with free-threshing, flinty, generally red kernels. Karthlian wheat's spike morphology resembles more the morphology of common wheat (*T. aestivum*) rather than that of other subspecies of free-threshing tetraploid wheat. Its similarity with bread wheat was confirmed through grain protein analysis. Bread produced from Karthlian wheat tastes almost as good as common wheat bread. It was widely grown on the southern slopes of the Greater Caucasus, preferably on highlands starting from 1000 m asl up to 2300 asl, where agricultural production is limited due to severity of the climate (Naskidashvili, 2013).

***Triticum macha* Dekapr. & Menabde.**

*T. macha* is a hulled hexaploid (AABBDD) wheat, endemic to Georgia. It is called Makha wheat in Georgia. *T. macha* is a late-maturing winter wheat with tall, hollow stems. It has brittle rachilla and spikes fall down at late stages of maturity. It was a major component of the Makha landrace, which was mainly planted in Racha-Lechkhumi, as well as in Lower Svaneti, Imereti and Samegrelo. The Makha landrace also included *T. palaeocolchicum*, a tetraploid wheat, which is described in the next section. In Makha fields, *T. macha* itself was presented in great variation for spike color (white and red) awnedness (awned, semi-awned and awnless) and hairness of glumes. The local farmers developed special tools to harvest hulled wheats. First the wheat spikes were harvested by Shnakvi, a special tool consisting of two sticks tied together and gathered in baskets. After wheat stems were cut with sickles and bundled. The bundles were used to cover the roofs of houses and barns.

***Triticum palaeocolchicum* Menabde.**

*T. palaeocolchicum* (Colchis emmer) is a hulled tetraploid (AABB) wheat, endemic to Georgia. It was called Colchis emmer by Georgian researchers because of its local endemism. It is

very similar to wild forms of tetraploid wheat due to its morphological characteristics. Its spikes contain up to 40 fertile spikelets. Leaves are broad. The stems are strong and tall (up to 120 cm). Its important agricultural characteristics include resistance to fungal diseases. Grains of Colchis emmer are distinguished by high protein content, and high lysine content in protein. Colchis emmer was widely spread as mixture of the Macha landrace in West Georgia. The local population did not differentiate it from Makha wheat and grain of both species were milled altogether and used to produce bread. Colchis emmer is represented by 3 varieties in Georgia (Dekaprevich, 1954).

#### **Zanduri landrace.**

The Zanduri landrace was widely distributed in West Georgia, especially in Racha and Lechkhumi (until the 1930-ies). The landrace consists of three species such as *T. monococcum* var. *hornemanni*, *T. timopheevii* and *T. zhukovskyi*. *T. monococcum* var. *hornemanni* (Gvatsa zanduris called by native Georgians) is not endemic to Georgia, as it was widely spread in other wheat planting regions as well and it is not considered in the present paper. However, *T. timopheevii* and *T. zhukovskyi* are found only in Georgia. They are characterized by G-genome. Wheats with the G-genome occurred only in Georgia. The Zanduri landrace is harvested in a similar way as Makha. The local farmers developed special tools to harvest hulled wheats. First the wheat spikes were harvested by Shnakvi, a special tool consisting of two sticks tied together and gathered in baskets. After wheat stems were cut with sickles and bundled. The bundles were used to cover the roofs of houses and barns (Menabde, 1948).

#### ***Triticum timopheevii* (Zhuk.) Zhuk.**

*T. timopheevii* (Zhuk.) Zhuk (Timopheevi wheat) is called Chelta Zanduri. It is a tetraploid (AAGG) late-maturing hulled spring wheat with leaf blades that are pubescent on both sides. Spikes are very compact, rather short, somewhat pyramidal in shape with soft, thin, rather short awns. Spikelets usually contain two kernels. Kernels are medium long, slender and hard or flinty. *T. timopheevii* is known as drought and frost resistant plant. Chelta zanduri owing to its special immunity to fungal diseases deserved particular attention of wheat breeders. It was used as a source of cytoplasmic male sterility in wheat breeding. It is known by adaptation to all kinds of soils (even to limestone). The wheat stem rust resistance gene Sr36, derived from *T. timopheevi*, confers a high level of resistance against a new race (Ug99) and many other races of *Puccinia graminis* f. sp. *Tritici* (<https://www.globalrust.org/gene/sr36>). It is also a source of Cytoplasmic Male Sterility for bread wheat. Among its negative features hulled grains and difficulty in threshing should be mentioned.

#### ***Triticum zhukovskyi* Menabde et Eritczjan**

*T. zhukovskyi* Menabde et Eritczjan (Zanduri) is a hexaploid (AAGGAA) late-maturing hulled spring wheat, a member of the Zanduri landrace. It was identified in the Zanduri landrace in 1959 by V. Menabde and A. Eritczjan (1960). They proposed that it should have originated through allopolyploidization of diploid gvatsa zanduri and tetraploid chelta zanduri. Farmers did not differentiate it from chelta zanduri and the hexaploid plants did not have a special common name. It is a very late maturing wheat. However, it is characterized by wide adaptation, frost and drought resistance. Bread baking quality is similar to that of Chelta zanduri.

**Conclusions.** The local endemic wheats of Georgia constitute heritage of the ancient Georgian agriculture and remain an integral part of the Georgian culture. They are unique as they represent different stages in wheat evolution. They have contributed in the food security of Georgia for many centuries. They are last production fields were seen in the 1930-ies. However, their importance in wheat evolution is often ignored. The endemic wheats of Georgia contain precious genes of local adaptation that can contribute into sustainability of wheat production and is important breeding material for developing improved wheat varieties adapted to the changing climate and new races of pests and pathogens. It is noteworthy to mention, their economic importance is reviving nowadays, as the artisan bakeries apply these wheats in bread baking.

#### **Acknowledgements.**

This work was supported by Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia (SRNSF) Grant Number FR 17\_566.



## REFERENCES

1. Dekaprevich L. L. (1954) - Species, variations and varieties of wheat in Georgia. *Proceedings of Institute of Field Crop Production of Academy of Sciences of Georgian SSR*, vol. 8, pp. 3-58.
2. Kaukhchishvili, T. (1960) - Herodote's notes about Georgia. Tbilisi: Academy of Sciences of Georgian SSR.
3. Menabde V. L., (1948) - Wheats of Georgia (in Russian), Institute of Botany, *Academy of Sciences of Georgian SSR. Publishing House of Academy of Sciences of Georgian SSR*.
4. Menabde V.L., Ericzjan A.A. (1960) – Study of the Georgian wheat Zanduri (in Russian), *Bull. Acad. Sci. Georgian SSR* 25 (6) (1960) 731-736.
5. Mosulishvili M., Bedoshvili D., Maisaia I. and Chkhutiashvili G. (2019) - "Georgia, the South Caucasus as the homeland of the hexaploid wheat," *Annals of Agrarian Science*, vol. 17, no. 3, p. 287 – 297, 2019.
6. Naskidashvili P., Naskidashvili I., Naskidashvili M., Ghughunishvili G., Lobzhanidze D., Kakhadze J., Mchedlishvili K., Chkhutiashvili G., Loladze T., Gakharia N. (2013) - Wheat of Georgia and Breeding Work on it (in Georgian language), Tbilisi: Mtsignobari, p. 688.
7. Rusishvili, N. (1988) - Fossil Wheat from the Territory of Georgia (in Georgian). *Flora, Geobotany and Palaeobotany*, vol. 1.
8. Sinskaya E. L., (1969) - Historical Geography of Cultivated Flora (In Russian). Leningrad: Kolos.

## FEATURES OF GROWTH AND DEVELOPMENT DYNAMICS OF LAUREL BRANCHES IN WEST GEORGIA (SAMEGRELO REGION) CONDITIONS

**Kapanadze Sh. I.<sup>1</sup>, Kopaliani R. Sh.<sup>2</sup>**

*Academic Doctor of Agrarian Sciences, Associate Professor, Agrarian Faculty<sup>1</sup>*

*Doctor of Agricultural Sciences, Professor, Agrarian Faculty<sup>2</sup>*

*Akaki Tsereteli State University, Kutaisi, Georgia*

**DOI:** [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_conf/30122020/7345](https://doi.org/10.31435/rsglobal_conf/30122020/7345)

**Abstract.** The paper presents the results of a study, the aim of which was to determine the features of growth and development dynamics of Laurel plant branches in Samegrelo conditions. Studies have shown that the main branches of the Laurel are characterized by intensive growth, and the number of leaves varies according to the type of branches. Most of the leaves are on the main branches, and the least - on the side branches of previous and current year. Young branches of Laurel have active and relatively passive periods of growth. There are three or four periods during the whole vegetating, which does not happen on all types of branches at the same time.

**Keywords:** Young branches of Laurel, twigs, growth period, intensive growth, vegetation period.

**Introduction.** Scientists, specialists and farmers of subtropical regions, who grow such promising crops as tea, citrus fruits, noble laurel and other technical and fruit plants, make a great contribution to the development of the agrarian sector of Georgia. Laurel is an evergreen, xerophytic, drought and frost-resistant plant, it is combined well with other agricultural crops, plays an important role in the utilization of carbohydrates and in increasing oxygen (especially in Winter). Thus, the cultivation of laurel is of great importance in increasing the social and economic level of the rural population of the subtropical zone.

Noble laurel - *Laurus nobilis* L. Main commodity products derived from the plant: Dry leaf and essential oils of pleasant gentle aromas are widely used in various fields of national economy. Today, the demand for this product worldwide is much higher than the level of its production. However, it is increasing every year. Due to this, the world market is facing a problem with the supply line of laurel products.

Despite the results of researches conducted by Georgian scientists, today the laurel culture in Georgia is less time-consuming, gives great income, gets along well with other crops and promotes natural and labor resources rational use in subtropical farming, however, there are still many issues to be explored and clarified to improve various agricultural indicators. [1]

**Purpose.** We aimed to study the features of growth and development of laurel in the conditions of West Georgia (Samegrelo region). The obtained results will allow us to carry out further selection work, which is planned, in the direction of propagation and care of already selected high-oily forms of laurel.

**Research methods.** The research was conducted in a laurel plantation cultivated at Akaki Tsereteli State University Nosir Teaching Research Institute. We conducted determining the growth and development characteristics of the plants selected after the selection work, using commonly established methods according to phenological observations and biometric measurements. In Nosir training scientific-research farm, the soil is light clay at a depth of 20-40 cm, with a weakly expressed granular-bony structure, it is highly moist, so drainage canals are arranged on the farm plot. According to the reaction, it is neutral, averagely provided with nutrients - nitrogen, potassium, phosphorus, the soil is low fertile according to the amount of humus. [1]



**Results of researches.** It is known that getting a high harvest of bay leaf highly depends on the growth and development of plant shoots. We studied the dynamics of shoot formation and its growth on one-two-year-old seedlings that developed during the first and second year of vegetation.

In order to study the growth characteristics of young laurel branches, we observed each decade and recorded from May to October – on 10, 20 and 30. The branches measurements and leaves counting were conducted according to the types of branches, the condition of tip buds was also marked, 30-30 young branches were numbered on each bush, from 1 to 10- tip growing branches, which grow on an annual growths from tip buds, from 11 to 20, developed side branches from the side growths of previous year. Growth dynamics of young laurel branches during the first and second year of vegetation are given in Table1.

Table 1. Growth dynamics of young laurel branches according to months (I and II vegetation year after harvest, 2017-2019.)

The type of branches		Average length of one branch by months (cm)						Total annual growth
		May	June	July	August	September	October	
1	Main branch	10,2	14,1	18	17,5	10	3,1	72,9
2	Side branches of previous year	8	6	6,8	5	3	1	29,8
3	Side branches developed in May this year	6	4	4,7	1,5	0,5	0,2	16,9

According to the Table, the main branches are mostly characterized by the strongest growth. With less growth - the previous year, and with a relatively weak growth – the side branches of the current year. The main branches give the maximum growth in July-August, the side branches of the previous (last) year - in June-July, and the branches developed in May of the current year - in May-June. The annual growth of the main branches is about 73 cm, last year's side branches - 30 cm, and the current year's side branches - 17 cm.

The growth marks of laurel branches by decades are given in Table 2, which shows that the growth of branches during the vegetation period does not stop in any decade, although the number of growing branches gradually decreases starting from May. This process is slightly observed in the main branches. Relatively obvious - in the side branches of the current year.

Table 2. The growth of young laurel leaves by decades (I and II vegetation year after harvest. The average of three years.)

Month	Decade	Main branch	Side branches of previous year	Side branches of current year	Average according to all types of branches
1	2	3	4	5	6
May	I	2,5	1,6	1,6	1,9
	II	4,5	3	2,5	3,3
	III	4	2,5	2	2,8
	average	3,6	2,3	2	2,6
June	I	7	3,2	2,5	4,3
	II	4,5	2	1,2	2,5
	III	6	2	1	3
	average	5,8	2,4	1,5	3,3
July	I	7,5	2,5	1,5	3,8
	II	7	2,5	1,5	3,6
	III	6	2	1	3
	average	6,8	2,3	1,3	3,5
August	I	7,5	2	0,5	3,3
	II	5,5	0,5	0,3	2
	III	4,2	1,3	0,4	1,9
	average	5,7	1,3	0,4	2,4



Continuation of table 2.

1	2	3	4	5	6
September	I	4	0,5	0,5	1,6
	II	1,7	0,7	0,5	0,9
	III	2	0,8	0,2	1
	average	2,7	0,6	0,4	1,7
October	I	1,2	0,5	0,2	0,6
	II	0,6	-	-	0,2
	III	0,5	0,1	-	0,2
	average	0,7	0,2	-	0,3
Totally during vegetation period		76,2	27,5	17,4	39,7

The average decadal growth of main branches is equal to 3,6 cm in May, 5,8 cm in June, 6,8 cm in July, 5,7 cm in August, 2,7 cm in September, and 0,7 cm in October. From the third decade of August, the height of the growth gradually decreases and reaches a minimum in October.

The average decadal growth of side branches last year is 2,3 cm in May-June and July, 1,3 cm in August, 0,6 cm in September. Decade growth of side branches last year has been gradually decreasing since the third decade of July, and growth in September is practically stopped.

The height of the average decadal growth on the side branches of the current year is equal to 2 cm in May, 1,5 cm in June, 1,3 cm in July, 0,4 cm in August. Growth gradually decreases from June and is practically stopped in August.

The developed number of leaves varies according to the type of laurel branches. Most (8 pieces) leaves are developed on the main branches, relatively few (4 pieces) on the side branches of the previous year, and fewer (2 pieces) on the side branches of the current year.

From the given materials, it is seen that the twigs grow throughout the vegetation period in the laurel leaf plantation, especially the main branches, which is due to the fact that after pruning, the plant tries to quickly restore the removed aboveground part. But this does not mean that all branches grew equally. They have alternating periods of relatively active growth with less active ones, which, in addition to environmental conditions, to some extent determines the beginning and end of a separate growth process, which according to all branches does not occur all at once and takes place gradually. With the completion of the first growth, the II growth begins almost imperceptibly in the third decade of May and the beginning of June; III - IV growth is observed in July-August and September, while in October the growth is mainly continued by the main branches, especially if the summer was dry and the rains started from September. Twig growth sometimes begins with undeveloped or poorly developed leaves even in good conditions. In such a case, the internodes are short, and during the period of active growth - long, the shortening of the internodes may be caused by unfavorable environmental conditions, which are not related to the beginning and end of growth.

**Conclusions.** Based on the given materials we can make the following conclusions:

1. The main branches are characterized by intensive growth, less growth - last year side branches, and relatively weak growth – side branches of the current year.
2. The number of leaves varies according to the type of branches, most of the leaves are on the main branches, and less - on the side shoots of the previous and current year.
3. Young laurel branches have periods of active and relatively passive growth. There are three or four periods in the vegetation period, which do not occur on all types of branches at the same time, and most of them are observed on the side branches.

## REFERENCES

1. Kapanadze Sh. (2014), "Agrotechnology of noble laurel (*Laurus nobilis* L.) and correlation of genetically determined features with its productivity". Monograph. Akaki Tsereteli State University Publishing House. Kutaisi. <https://opac.library.ac.ge/eg/opac/record/176696>
2. Kopaliani, R., Kapanadze, Sh. (2018) "Laurel seedling growth and development dependence on seeding time in West Georgia conditions", International Academy Journal Web of scholar ISSN 2518-167X  
DOI:[https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_wos](https://doi.org/10.31435/rsglobal_wos), Vol 1, 10(28).
2. Kapanadze Sh., Kopaliani R., (2017) "The optimal time for planting a plantation of a highly oil-bearing form of Laurel noble by sowing seeds" Internauka: scientific journal. Moscow. № 5(9).

3. <https://elibrary.ru/contents.asp?id=34466526&selid=28843688>.
4. Kovacevic, N. N.; Simic, M. D.; Ristic, M. S., 2007. Essential oil of *Laurus nobilis* from Montenegro. *Chemistry of Natural Compounds*; Jul, Vol. 43 Issue 4, p408.
5. Mohammadreza Verdian-rizi. 2009. Variation in the essential oil composition of *Laurus nobilis* L. of different growth stages cultivated in Ira - *Journal of Basic and Applied Sciences* Vol. 5, No. 1, 33-36, ISSN: 1814-8085. Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
6. Marzouki H., Elaissi A., Khaldi A., Bouzid S., Falconieri D., Marongiu B., Piras A. and Porcedda S. 2009. Seasonal and Geographical Variation of *Laurus nobilis* L. Essential Oil from Tunisia - *The Open Natural Products Journal*, 2, 86-91.

## STUDY OF RISK FACTORS AFFECTING HBV VACCINE EFFICIENCY AMONG CHILDREN IN GEORGIA

**Kipiani E., MD**, Head of quality control department of “Pediatric Ambulance” Head of clinical skills center of “Caucasus International University”, Tbilisi, Georgia

**Butsashvili M.,** Doctoral/PhD, Ed.D or other equivalent, Professor of The University of Georgia, Tbilisi, Georgia.

**Kamkamidze G.,** Doctoral/PhD, Ed.D or other equivalent, Physicians’ Office and Medical Laboratory “NeoLab”, Director; Health Research Union - Head of Research Department and Biostatistics

Expert; Georgian Association of Addictology - Head of Infectious disease department, Tbilisi, Georgia

**Abashidze G., MD.** Epidemiologist, Tbilisi, Georgia.

**DOI:** [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_conf/30122020/7346](https://doi.org/10.31435/rsglobal_conf/30122020/7346)

**Abstract.** In the conditions of mass vaccination of hepatitis B, all over the world, including in Georgia, in the vaccinated population, the number of those individuals who could not develop Anti-HBs are growing every day. According to the literature, the main reason for the ineffective vaccination of hepatitis B is considered to be an increase in the prevalence of express mutants among the hepatitis B virus population, which is of a similar intensity throughout the world. In parallel with a detailed analysis of literature sources, the scientific article for the first time studied the seroprevalence of Anti-HBs in the population of Georgian vaccinated children.

**Keywords:** hepatitis B, vaccination, anti-HBsAg, HBV.

Viral hepatitis B is considered to be one of the most serious and pressing health problems. In terms of the breadth of distribution, the level of morbidity, the severity of the course and the frequency of development of chronic forms with the transition to cirrhosis and hepatocellular carcinoma, the economic damage caused, hepatitis B occupies one of the leading places in the infectious human pathology in Georgia. Safe and effective vaccines for the prevention of hepatitis B have become available for mass use since 1981. In 1992, the World Health Organization (WHO) recommended that all countries include mass vaccination of newborns in their national vaccination schedules. Almost 10 years later, in 2003, 151 (79%) of 192 countries adopted a universal hepatitis B vaccination strategy, which includes vaccination of newborns, adolescents, health care workers and populations at increased risk of hepatitis B virus infection. Currently, vaccination is recognized as the most effective means of combating acute hepatitis B and preventing the development of chronic liver damage etiologically associated with the hepatitis B virus. Introduction of mass vaccination programs for newborns in regions with a high prevalence of hepatitis B, in which most cases are early childhood, confirmed their high efficiency in the prevention of acute and chronic hepatitis B, liver cirrhosis and primary liver cancer. The huge medical and social effect of vaccination of children against HB is explained by the fact that they have the greatest risk of developing chronic liver diseases, since it is known that the earlier the infection occurs, the higher the risk of developing chronic hepatitis. Therefore, the goal of vaccination of newborns is to prevent cases of perinatal infection and, accordingly, reduce the risk of developing chronic liver diseases, including chronic hepatitis, cirrhosis and liver cancer [5].

In Taiwan as a result of mass vaccination children against hepatitis B recorded an increase number of infections due to escape mutation: prevalence of a determinant mutants in children of HBsAg carriers in 2014 was 7.8%, it increased significantly in 2016 (up 19.6%), peaked (about 28.1%) the next year and remained at about 23.1% in 2018. Although in general after 10-15 years after the start of vaccination, the number of infectious children in the bathroom with mutants decreased, the prevalence of the prevalence of HBsAg mutants was significantly higher in children who have completed the full course of vaccination, than in the unvaccinated. Vaccinated children, mutations of amino acid residues occur were more common in the region 140-149 a.o. S-HBsAg, home terminated the G145R mutation. Moreover, more the number of mutations in the a-determinant appeared in children who have completed the full course of vaccination with plasma vaccine than in children who have been immunized recombinant vaccine. In Taiwan, mass vaccinations have led to a reduction in

acute and chronic hepatitis B, as well as hepatitis cellular carcinoma among vaccinated children and a decrease in seropositivity rates by HBsAg from 10 - 17% for those who were born before the vaccination programs, up to 0.5 - 1.7% at present current time. At the same time, in children with acute or fulminant hepatitis B, mutations in the S-gene are detected as the dominant or the only variant of the hepatitis B virus. Among vaccinated people infected with HBV, mutants G145R and T126A / S still prevail, the frequency of which has reached 48% of all detected mutants [12].

In China, the prevalence of in 1992 and 2005 mutants of the L-HBsAg protein in a nationwide vaccination program in groups of children and adults. The comparison results showed that the prevalence of a-determinant mutants in children increased from 6.5 (1992) to 14.8% (2005), the most frequently detected mutant was G145R. In contrast to children, in adults, the frequency of detection of mutations changed insignificantly from 9.4 (2000) to 9.9% (2015). Moreover, it was the frequency of S-HBsAg mutations that specifically increased in the children's group, the mutational frequency in pre-S area showed no significant difference. However in the adult group, the frequency of mutations increased and in the pre-S and S-regions of the genome. In addition, the frequencies of clinically important pre-S2 deletions were significantly higher in the adult group than in the pediatric group in both study periods. So Thus, it has been shown not only that mass immunization increases the level of mutations S-protein, but also the fact that the prevalence of clinically important mutations in L-HBsAg tends to increase with the age of the patient [16]. Although such studies on the territory of the Russian Federation have not yet been carried out, the fact of circulation of the G145R mutant has been repeatedly recorded [18]. An estimate of the prevalence of a-determinant mutations among chronic HBV carriers with high HBsAg concentrations, first identified in 2007, showed that the incidence of all serological atypical variants was 0.76%, while the G145R mutation was detected with a frequency of 0.12%, S143L / T143M - 0.24% [5]. In 2016, escape mutants were detected in 9% of patients with hemoblastosis. All of the above facts raise the question of the ability of the currently used vaccines, control the infection, caused by the hepatitis B virus, especially in the context of spreading escape mutations. One side, Taiwanese experience has shown that due to significant decrease in the total number of HBsAg carriers, total prevalence of S gene mutants in the vaccinated population as a whole did not increase. It was concluded that although mutations in the  $\alpha$ -determinant appear to be advantageous when infecting immunized children, they do not pose a threat to the current vaccination strategy in Taiwan. It has been suggested that, given insufficient evidence of widespread distribution of S gene mutants they do not need to be included in vaccines against hepatitis B and further research is required in order to develop the best strategies to prevent the surge of hepatitis B infection caused by both wild-type and mutant viruses. On the other hand, the low prevalence of hepatitis B virus mutations does not serve as evidence of high cross-reactivity of the vaccine or low infectivity of the mutant variant of hepatitis B viruses, but may be a manifestation of HBV epidemiology. The principle of preventing the appearance of mutants drug resistance when used a wide range of drugs to the full extent changeable to vaccines, therefore the creation of a vaccine broad action can only be welcomed [10]. Therefore, a number of researchers are calling for encouraging the development of vaccines with a reduced risk of breeding for mutant variants of the hepatitis B virus.

The large number and mutually exclusive meaning of literary sources indicates that this problem is not completely exhausted and its study is relevant and interesting for both practical and theoretical medicine. In addition, among the literary sources, not one of Georgian origin was found.

Taking into account the above facts, it was considered that the study of the effectiveness of hepatitis B vaccination and its risk factors in the Georgian population is active and the goal of the scientific work was to study the seroprevalence of antibodies against (Anti-HBs) the surface antigens of the hepatitis B virus in the vaccinated child population.

**Material and methods.** Studies were carried out on 300 vaccinated children. Their age ranged from one month to 17 years. They turned into pediatric clinics for one reason or another, and needed one or another analysis of the venous blood. The study of the seroprevalence of Anti-HBs was carried out by the enzyme immunoassay. In those patients who, after vaccination, could not develop Anti-HBs, HbsAg and HBV concentration were determined by polymerase chain reaction (PCR). Statistical processing of the obtained data was carried out according to the 22nd version of the SPSS statistical package.

**Results and their discussion.** Among those surveyed, 145(48,3%) were boys and 155 (51,7%) were girls. Of these, 20 clinics applied for a general medical examination (6,6%), 48 (16%) - for

pathology of the urinary system, 18 the child was admitted to the clinic for unspecified pain in the stomach (6%), 16 for injuries of a particular localization (5,3%), and 8 (2,6%) for acute pulmonary insufficiency, also 32 (10,6%) sick child was admitted to the clinic for a surgical disease (appendicitis, intestinal fistula, etc.), 10 (3,3%) patients were diagnosed with leukemia, and 54 patients (18%) each had epilepsy and 37 (12,3%) malignant tumors of different localization, for sepsis, subdural hematoma, idiopathic cytopenic purpura, hereditary spherocytosis, somnolence, betathalasemia, hydrocephalus, agranulocytosis and acute hepatic insufficiency one patient was admitted to the clinic (0.87%), 2 patients (1.74%) had hypovolemic shock, and 54 patients (18%) had diabetes.

Of those 20 vaccinated children who applied to the clinic for a general medical examination, 14 (70%) were seropositive and 6 (30%) were seronegative; in the blood of seropositive children, the anti-HbsAg titer was  $75.53 \pm 0.47$  mIU/mL, and in the blood of seronegative children,  $1.37 \pm 0.13$  mIU/mL; 5 patient with unspecified stomach pain was seronegative with an anti-HbsAg titer of  $1.26 \pm 0.74$  mIU/mL, and 13 patient was seropositive. 32 (66,6%) patients with different clinical forms of the urinary system were seropositive ( $96.53 \pm 0.47$  mIU/mL), and 16 patients (33,4%) were seronegative ( $2.35 \pm 0.65$  mIU/mL); of 16 patients with trauma of different localization, 12 (75%) were seropositive and 4 (25%) seronegative, respectively, anti-HbsAg titres were  $39.00 \pm 0.68$  mIU/mL and  $3.08 \pm 0.42$  mIU/mL, respectively; 2 patients with pulmonary insufficiency (25%) were seronegative ( $2.69 \pm 0.31$  mIU/mL); 29 patients with surgical diseases were equally seropositive and 3 (9%) seronegative, the anti-HbsAg titer was  $66, 92 \pm 0.18$  mIU/mL and  $2.88 \pm 0.22$  mIU/mL, respectively. 6 patients (60%) with leukemia were seropositive ( $63.53 \pm 0.49$  mIU/mL), and 4 (40%) were seronegative ( $5.03 \pm 0.97$  mIU/mL); a patient with sepsis was seropositive (145.76 mIU/mL), subdural hematoma (18.34 mIU/mL), somnolence (12.07 mIU/mL), agranulocytosis (106.8 mIU/mL), purpura (848.9 mIU/mL) and two patients with hypovolemic shock (956.1 mIU/mL and 11, 7 mIU/mL); a patient with idiopathic cytopenic purpura, hereditary pherocytosis, betatalasemia, hydrocephalus and acute hepatic insufficiency were seropositive. 2 patients with malignant cancer were seropositive (23.7 and 42.3), and 1 patient was seronegative (2.26 mIU/mL); all patients with epilepsy were seropositive, the anti-HbsAg titer was 30.25 mIU/mL, 48.78 mIU/mL and 950.0 mIU/mL, respectively. Only one patient with diabetes mellitus was seronegative (9.7 mIU/mL), and all others were seropositive ( $57.32 \pm 0.78$  mIU/mL). Among the studied contingent, 258 (86%) were seropositive, and 42 (14%) were seronegative, the anti-HbsAg titer in the blood was 94,  $75 \pm 0.47$  mIU/mL and  $7, 53 \pm 0.67$  mIU/mL, respectively.

The study involved 283 children of Georgian and 16 children of other ethnicities. Assessment of the level of knowledge about HBV infection identified the following: 36% of study participants correctly defined what is hepatitis B; 56% named liver as the target organ for HBV; 93% was unaware about HBV vaccine; 24% didn't know that it is transmissible disease and 49% named liver cirrhosis as the complication of HBV infection.

On the questions regarding immunization, out of 300 surveyed parents/guardians 230 (77%) consider that it's important to follow national immunization calendar, but 141 (47%) is not sure about the safety of vaccination. Among study participants 138 (46%) stated that HBV immunization was postponed for their children and the main reason (40%) for that was illness of children. 33% of study subjects reported that their children had mild side effects after HBV immunization.

Growth and development of 96% of study participant children completely corresponded to age-related norms. 178 (59%) of children had different chronic diseases.

Among 300 immunized children anti-HBs was not developed in 14%. All of them were tested for HBsAg and positive test result was found in only one individual.

By bivariate analysis statistically significant association was found between the development of anti-HBs and ethnicity of a child (87% of children of Georgian ethnicity developed anti HBs vs to 68% of children of other ethnicities;  $p < 0.05$ ). Besides, higher proportion of children who were immunized on-time according to National Immunization Calendar (90%) developed anti-HBs compared to children whose HBV immunization was postponed (82%) and this association was statistically significant ( $p < 0.05$ ).

The study showed that the production of antibodies after hepatitis B vaccination is not influenced by age, gender, or type of disease, because the difference in the data obtained for age or nosological groups is statistically unreliable ( $P > 0.05$ ).



The studies have proved that Georgia is not an exception among other countries of the world, the number of ineffective hepatitis B vaccinations is 14%. A detailed analysis of the literature has shown that the main reason for the above is the increase in the prevalence of mutants among the hepatitis B virus population and postponing HBV vaccination. But we believe that the noted are not only these reasons, because despite the development and implementation into practice one of the most modern and genetically determined hepatitis B vaccination strategy, the problem of its ineffectiveness remains urgent problem again.

## REFERENCES

1. Asatryan M.N., Salman E.R., Nikitina G.Yu., Semenenko T.A. The process of spreading hepatitis B in the territories of the federal districts of the Russian Federation (computer modeling). *Epidemiologiya i infekcionnie bolezni. Aktualnie problemi. [Epidemiology and infectious diseases. Topical issues]*. 2015; 2: 4 – 9.
2. Asatryan M.N., Salman E.R., Kilikovsky V.V., Kiselev K.V., Sipacheva N.B., Semenenko T.A. Study of the processes of distribution of mutant variants of «vaccinal escape» of the hepatitis B virus by means of a computer epidemiological model. *Epidemiologiya i infekcionnie bolezni. Aktualnie problemi. [Epidemiology and infectious diseases. Topical issues]*. 2013; 6: 34 – 38.
3. Banatvala J, Van Damme P, Oehen S. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory. *Vaccine*. - 2000. -19:877-85.
4. Bazhenov A.I., El'gort D.A., Fel'dshero A.A., Budnitskaya P.Z., Nikitina G.I., Khats Yu.S. et al. Detection of antibodies to mutant forms of HBsAg in persons immunized against hepatitis B with vaccines of different subtypes. *Epidemiologia i Vakcinoprofilaktika. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2017; 5 (60): 49 – 53.
5. Bazhenov A.I., El'gort D.A., Fel'dshero A.A., Budnitskaya P.Z., Nikitina G.I., Khats Yu.S. et al. Comparative evaluation of the activity of naturally-induced anti-HBs or vaccination against various HBsAg variants. *Epidemiologia i Vakcinoprofilaktika. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2016; 2 (63): 76 – 81.
6. Bruguera M, Cremades M, Salinas R, et al: Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected persons. *J Clin Gastroenterol*. - 2012. - 14(1):27-30.
7. Bryan JP, Sjogren MH, Perine PL, Legters LJ: Low-dose intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B. *Clin Infect Dis*. -2012. 14(3):697-707.
8. Kamili S. Infectivity and vaccination efficacy studies in animal models of HBV S and pol gene mutants. Review. *Antiviral Therapy*. - 2010. - 15:477485.
9. Kim M.J., Nafziger A.N., Harro CD., et al: Revaccination of healthy nonresponders with hepatitis B vaccine and prediction of seroprotection response. *Vaccine*. - 2003.-21 (11-12): 1174-1179.
10. Konopleva M.V., Sokolova M.V., Feldshero A.A., Bazhenov A.I., Suslov A.P. Serological portraying of recombinant antigens of the hepatitis B virus. *Med. Immunologia.[Med. Immunology]*. 2017; 19 (special issue): 150.
11. Kone M.A. Global status of hepatitis B immunisation. *Lancet*. - 2006. Sep. - P. 348-696. 68
12. Merck and Co. Inc. HBsAg escape mutant vaccine. EU Patent 0511 855 A1. Publication date 04.11.2014.
13. Noto H., Fujii Y., Takahashi K., Kishimoto S., Mishiro S. Therapeutic effect of preS2-containing vaccine in an infant infected with a vaccine-escape variant (Thr127) of hepatitis B virus. *Int. Hepatol. Commun*. 2017; 6 (3 – 4): 158 – 165.
14. Torresi J, Earnest-Silveira L, Civitico G, Walters TE, Lewin SR, Fyfe J, Locarnini SA, Manns M, Trautwein C, Bock TC. Restoration of replication phenotype of lamivudine-resistant hepatitis B virus mutants by compensatory changes in the "fingers" subdomain of the viral polymerase selected as a consequence of mutations in the overlapping S gene. *Virology*. - 2014. - Jul. - 299(1):88-99.
15. Van der Sande MA, Waight PA, Mendy M, Zaman S, Kaye S, Sam O, et al. Long-term protection against HBV chronic carriage of Gambian adolescents vaccinated in infancy and immune response in HBV booster trial in adolescence. - 2007. - 2(August (1)):e753.
16. Winter AP, Follett EA, McIntyre J, et al: Influence of smoking on immunological responses to hepatitis B vaccine. - 2009. - 12(9):771-772.
17. World Health Organization Department of Vaccines and Biologicals. Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services: Management guidelines, including information for health workers and parents. Geneva: World Health Organization. - 2010. - Report No.: WHO/V&B/01.31.
18. Wu JS, Hwang LY, Goodman KJ, Beasley RP, Hepatitis. B vaccination in high-risk infants: 10-year follow-up. *J Infect Dis*. - 2009. - 179(June (6)): 1319-25.
19. Zanetti AR, Mariano A, Romano L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC, et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. - 2015. - 366:1379-84. 102
20. Zuckerman JN: Protective efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines. *J Med Virol*. - 2016. - 78(2): 169-177.

## FEATURES OF VENTILATION DISORDERS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION

**Levchenko Valerii Anatoliiovych**, Doctor of Medicine, professor, Ivano-Frankivsk national medical university, Ivano-Frankivsk, Ukraine

**Vakaliuk Ihor Petrovych**, Doctor of Medicine, professor, Ivano-Frankivsk national medical university, Ivano-Frankivsk, Ukraine

**Ovchar Anna Ihorivna**, assistant, Ivano-Frankivsk national medical university, Ivano-Frankivsk, Ukraine

**Zarivna Iryna Volodymyrivna**, assistant, Ivano-Frankivsk national medical university, Ivano-Frankivsk, Ukraine

**Maksymiak Mariana Viktorivna**, assistant, Ivano-Frankivsk national medical university, Ivano-Frankivsk, Ukraine

**DOI:** [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_conf/30122020/7347](https://doi.org/10.31435/rsglobal_conf/30122020/7347)

**Abstract.** The signs of hyperventilation syndrome are detected among hypertensive patients, but are not noticed by doctors that in some way can complicate the progression of the hypertension. It was established during the research that for the hypertensive syndrome and its extent of reveal verification, besides standardized Nijmegen questionnaire spirometry or diaphragm amplitude can be used. It was established, that among group of hypertensive patients ( $n=43$ ) with the signs of hyperventilation syndrome, the decrease of lung ventilation figures in accordance to proper magnitude was revealed. Specifically, such figures as vital capacity, forced expiratory volume in 1 sec, inspiratory and expiratory reserve volume, peak expiratory flow were accurately lower. The revealed changes increased after conducting of the hyperventilation probe among all patients of the main group. At the same moment only among 28,57 % of patients from control group ( $n=14$ ), without signs of hyperventilation syndrome, according to the survey, the violation of lung ventilation from slight (21,43 %) to moderate (7,14 %) was revealed under the hyperventilation probe. Besides that, among patients from the main group the limitation of diaphragm amplitude was noticed in comparison to results gained in the control group which became stronger under the forced breathing. The revealed changes among hypertensive patients require on time diagnostic and correction.

**Keywords:** arterial hypertension, hyperventilation syndrome, spirometry, ultrasound scanning of diaphragm.

**Introduction.** Arterial hypertension is the main risk factor of premature mortality, stroke, myocardial infarction and other cardio-vascular complications. Nowadays arterial hypertension is diagnosed among 30% of Ukrainians (Sirenko, 2016). Arterial hypertension (AH) – is the result of the disorders of blood pressure (BP) regulations at any level of homeostasis. The main role at the BP regulation, except neurohumoral impact, and basal vascular tone belongs to respiratory system.

During the studies the respiratory system is partially observed as a “target-organ” under the AH, that is associated with subclinical inflammation of its structures, dysfunction of the endothelial, lungs capacity to the ACE synthesis, destruction of the angiotensin, reveals of alveolar hyperventilation (Abrosimov, Glotov & Zhukova, 2015; Filatova, 2006; Nazarov, 2013). Also in the last century lots of researchers indicated shortness of breath, “asthma in hypertension patients” among some number of hypertension patients under the absence of signs of the insufficiency of the left ventricular (Abrosimov, Glotov & Zhukova, 2015; Bass, 2004).

In recent years the number of reports concerning the reveals of the hyperventilation syndrome (HVS) has increased in the sufficient number of hypertensive patients (43-75%) (Abrosimov, Glotov & Zhukova, 2015; Filatova, 2006). HVS leads to the increase of the BP level through the mechanisms of hypocapnia and respiratory alkalosis, the increase of intracellular  $\text{Ca}^{2+}$ , arteriole spasm, the increase of total peripheral vascular resistance, the change in the chemoreceptor's activity. Whereas it has been indicated the violation of local autoregulation processes, angiospastic reconstruction, including cerebral channel. It has been established that decrease of  $\text{CO}_2$  tension in the arterial blood by 1 mm Hg leads to the decrease of vessel radius by 1.4%, and  $\text{CO}_2$  tension in the arterial blood to 30-32 mm Hg leads to the decrease of vessel radius nearly by 15%, that shorten the bloodstream to 56% under the

rate and results into severe ischemia of brain cells (Agadzhanyan, Mishustin & Levkin, 2014; Kobalava, Kotovskaya & Mil'to, 2002).). Meanwhile the neurons of vascular center react on the ischemia by severe stimulation. As a result, the systemic arterial pressure increases up to as maximum level as can be provided by the heart pump function. Such increase of the systemic BP, on the background of hypocapnia, is aimed at the improvement of cerebral bloodstream that in such situations does not lead to full removal of ischemia in such patients (Abrosimov, Glotov & Zhukova, 2015). Hence HVS in case of hypertension from entioopathogenenic and clinical positions means much more than rapid breathing (Urban, Shchekotov & Varlamov, 2011).

Polymorphism of HVS clinical reveals causes problems with diagnosis, recreation and treatment, as the studies on cardiovascular systems, autonomic regulations under AH take the dominant place in the existing scientific literature against this background breathing disorders are in the shade without sufficient analysis and correction (Agadzhanyan, Mishustin & Levkin, 2014; Veyn & Moldovanu, 1988).

Therefore, the research on the state of the hypertension patients' respiratory system is highly relevant, as it allows objectifying the progression of HVS, to develop the ways of its correction, as medical hypertensive therapy does not influence on the appearance of hypocapnia and its consequences.

### **Materials and methods of the investigation.**

#### *Participants and Procedure*

The main group in the given research consists of 43 patients, women (62,79%) and men (37,21%), at the age of 43-62 who have been on a register concerning hypertension I-II stage with verified signs of the hyperventilation syndrome. The Ukrainian Cardiologists Association's recommendations and ESC/ESH (2018) were followed for the diagnostic of AH. Standardized Nijmegen questionnaire, which has 16 points, was used for indicating of the hyperventilation syndrome and the results were evaluated in accordance to 5 points scale (0-never, 4-very often). Especially, symptoms occurred rarely - less than 1 time a month, sometimes more often than 1 time a month, often – 1 time a week or even more often – 1 time a day or more. Minimum and maximum points were "0" and "64". The test results' assessment – if the total of points < 22, test was considered as slightly possible, at the total  $\geq 23$  the possibility of HVS was high, the last group as included into the further research.

The control group consisted of 14 hypertensive patients with the 1-2 stage without symptoms of HVS at the age of 40-56 years. Patients had not taken the hypotensive treatment 6-7 days before the research.

Patients with the III stage of hypertension, drug resistant form of hypertension associated clinical states the secondary AH, bronchopulmonary disease, obesity, patients with diabetes were not included in the research. 8 patients (5 women and 3 men) from the main group and 3 patients from the control group were smokers.

The research was conducted with the respect for main bioethical statements of Council of Europe Convention (1994).

#### *Instruments*

The volume and speed values of outer breathing were measured by digital spirometer (Spirocom medic chai, the UK) in accordance to standard method with the analysis of spirometry values and the "stream-volume" curve (Baranov, Kurenkova & Kazantsev, 2002). Whilst the performing of the spirometry it was studied the volume speed of air stream, the volume indicators of the respiratory system. In particular, it was indicated vital capacity (VC), inspiratory vital capacity (IVC), expiratory vital capacity (EVC), forced lung capacity (FVC), the volume of forced exhale for 1 sec (FEV1), reserve volume of inhale and exhale (IRV, ERV), the peak expiratory flow (PEF), inspiratory time (I\_TIME) and expiratory time (E\_TIME). Spirometry was performed at the state of calm and after hyperventilation probe.

Hyperventilation probe (HVPr) was performed in the morning in the lying position and on an empty stomach to provoke the hypocapnia. Heart rate (HR) and BP were registered and spirometry has been performed before the research. HVPr consisted in performing rapid forced inhales and exhales during the 30-45 sec in case if it was not enough to the occurring of the dizziness (Balef, 2007). Immediately after it the BP and HR were measured, the spirometry was conducted in both control and main groups. Hyperventilation probe was considered positive, in case when HR changes were

revealed, BP did not turn back to initial numbers in three minutes after the probe had finished. In the case of hidden hyperventilation syndrome, the signs of hypocapnia were observed during  $\geq 20$  min. In this investigation hyperventilation probe was treated as the factor of stress tension.

The functional state of the main inspiratory muscle and diaphragm was evaluated by the indicating of the amplitude its right edge with the help of ultrasound scanner "Alpinion diamonds 9" (South Korea). Ultrasound investigation of the diaphragm's right edge was performed in the state of calm and forced breathing. Amplitude of the diaphragm was measured among hypertensive patients (main and control groups) and among mainly healthy people ( $n=12$ ) at the age 37-54. The body mass index (BMI) was measured in accordance to standard methods  $BMI (kg/m^2) = Weight (kg)/Height^2 (m^2)$ .

#### *Statistical analysis*

For the assessment of the degree of credibility research results' it was applied the variant-statistic method for getting the results with the usage of packet Statistica v. 6.1 (USA). The method of approximation was also used in order to predict and assess the results in Excel. It was used the polynomial type of approximation which is the most successful in situation when data is always changeable state.

#### **The results of the study and their discussion**

All patients in the main group had sustained increase of BP which did not decrease autonomously. Arterial hypertension of the I stage was diagnosed in 28 patients – systolic blood pressure (SBP) ( $149,89 \pm 1,03$ ) mm Hg, diastolic blood pressure (DBP) ( $86,04 \pm 1,39$ ) mm Hg. The II stage of AH was revealed in 15 patients – SBP ( $164,2 \pm 1,13$ ) mm Hg, DBP – ( $92,20 \pm 1,11$ ) mm Hg. The BP in the control group was the next – systolic ( $150,71 \pm 2,11$ ) mm Hg, diastolic – ( $67,42 \pm 1,51$ ) mm Hg. The duration of hypertension was ( $5,71 \pm 0,30$ ) years in the main group and ( $6,14 \pm 0,36$ ) years in the control group.

BMI among examined patients of the main group was under I stage of AH  $27,66 \pm 0,34$  points, under the II stage –  $28,19 \pm 0,43$  points. In the control group of hypertensive patients BMI was  $28,60 \pm 0,37$  points, in the group of mainly healthy people –  $27,70 \pm 0,40$ .

The analysis of Nijmegen questionnaire showed that in the group of patients with the I stage of AH at the background of HVS the average point was ( $30,61 \pm 0,87$ ), under the II stage of hypertension the average point was higher than ( $35,20 \pm 1,43$ ) ( $p < 0,05$ ). The result of questionnaire in the control group of patients was ( $18,42 \pm 1,12$ ) points.

Among the complaints in the patients of this group with the I stage of AH were often observed dizziness ( $53,57\%$ ), short breath ( $46,43\%$ ), rapid and deep breath ( $32,14\%$ ), darkened vision ( $35,71\%$ ). Under the II stage of AH dizziness was observed in  $60\%$  patients, and among  $46,67\%$  – were observed inability to breathe deeply and also darkened vision, tremor of fingers and face numbing – in  $33,33\%$  of patients, rapid and deep breathing, sense of fear were revealed in  $26,67\%$  cases etc.

Furthermore, among some patients of the main group were revealed hyperventilation equivalents presented by periodical cough ( $23,26\%$ ) and yawning ( $27,92\%$ ), episodic involuntary sighs at the state of calm and sniffing ( $11,63\%$ ). Also there were observed prompt fatigability, general weakness among the patients during the day.

Researchers of outer breathing function conducted at the state of calm among patients with I and II stage of AH revealed the next changes: according to the spirometry values figures of IVC in case I and II stage of AH were ( $72,09 \pm 1,93$ ) % and ( $65,51 \pm 2,29$ ) % ( $p < 0,05$ ), accordingly, were lower than the norms ( $84,62 \pm 2,78$ ) %. Also accurately lower from the relevant were values of EVC among patients with I and II stage of hypertension, correspondingly ( $78,27 \pm 1,77$ ) % and ( $73,87 \pm 1,8$ ) %. The values of FVC among such patients were ( $77,23 \pm 1,59$ ) % and ( $72,91 \pm 1,88$ ) % which were lower than the norms ( $82,18 \pm 1,93$ ) %. A similar pattern was pointed out in FEV1 values, in patients with the I stage of AH – ( $76,11 \pm 2,0$ ) %; in patients with the II stage of AH – ( $68,72 \pm 2,93$ ) %, the last ones were accurately lower than the norms. Also accurately lower were values of ERV under I and II stage of hypertension, correspondingly ( $50,08 \pm 3,32$ ) % and ( $48,28 \pm 4,38$ ) % in comparison to appropriate figures ( $58,12 \pm 3,41$ ) %. Identical changes were revealed at the IRV. Slightly decreased in comparison to appropriate figures were ones of PEF among hypertensive patients with the I stage of AH ( $73,84 \pm 3,14$ ) % ( $p > 0,1$ ) and among patients with the II stage of AH ( $65,08 \pm 1,38$ ) % ( $p < 0,05$ ). Also among patients with I and II stage of AH was measured the decrease of inhale time ( $p < 0,05$ ), mean while E\_TIME in both groups at the state of calm, did not go under any changes (Table 1).



The analysis of spirometry results at the state of calm, with taking into consideration Klements recommendations (1994), revealed among 25 patients with I and II stage of AH (58,14 %) disorders of lungs ventilations around slight changes. In 27,91 % patients were revealed moderate and drastic changes, and adequate and conventionally adequate were registered in 13,95% patients.

Table 1. Spirometry values in hypertensive patients with the I and II stage of AH in accordance to adequate values

Values	I stage AH (n=28)		II stage AH (n=15)		Appropriate indicators
	A	B	A	B	
IVC, %	72,09±1,93*	66,47±1,80*	65,51±2,29*	56,13±1,24*	84,62±2,78
EVC, %	78,27±1,77	72,77±1,49	73,87±1,80*	64,47±1,32	86,45±2,67
IRV, %	50,08±3,32*	46,70±2,57	48,28±4,38*	38,96±2,44	58,12±3,41
ERV, %	28,44±5,27*	27,16±3,09	23,07±3,81*	18,39±2,33	36,53±2,94
FVC, %	77,23±1,59	70,10±1,51	72,91±1,88*	61,06±1,57	82,18±1,93
FEV1, %	76,11±2,00*	70,14±1,42	68,72±2,93	59,88±1,70	82,58±2,10
PEF, %	73,84±3,14	70,51±2,36	65,08±1,38*	63,21±1,74	78,85±1,92
I TIME, sec	1,37±0,04*	1,31±0,04	1,46±0,08*	1,29±0,05	1,74±0,12
E TIME, sec	1,76±0,04	1,65±0,02	1,73±0,09	1,59±0,05	1,83±0,12

Note: \* -  $p < 0,05$  in comparison to adequate; A – values received at the state of calm; B – values received after hyperventilation.

After hyperventilation probe, the number of patients with I-II stage of AH with slight disorders of lung ventilation decreased to 39,53%, and with adequate and conventionally adequate values – to 6,98%. Furthermore, the number of patients with moderate and sharp changes accurately increased to 53,49%.

After completing of HV probe in some patients of main group (34,88%) were revealed dizziness (vertigo), tinnitus, lack of fresh air, yawning at duration from 5 to 10 minutes.

Apart from that, after  $3,45 \pm 0,06$  minutes after hyperventilation probe in patients with I stage AH systolic blood pressure turned out to be increased on 5,72% – ( $158,46 \pm 0,99$ ) mm Hg ( $p < 0,05$ ), diastolic – showed only tendency to increase ( $p > 0,05$ ). In the group of patients with II stage of AH systolic blood pressure after  $3,49 \pm 0,09$  minutes of completing of hyperventilation probe increased from ( $162,20 \pm 1,13$ ) mm Hg to ( $167,93 \pm 1,28$ ) mm Hg ( $p < 0,05$ ), meanwhile the diastolic blood pressure did not go under changes.

In control group of patients, after ( $3,18 \pm 0,02$ ) minutes of hyperventilation probe was finished, SBP ( $150,71 \pm 2,70$ ) mm Hg accurately was not different in comparison to input data ( $145,07 \pm 2,17$ ) mm Hg ( $p > 0,1$ ); however, it was revealed the moderate decrease of DBP – from ( $80,3 \pm 1,73$ ) mm Hg to ( $75,64 \pm 1,12$ ) mm Hg ( $p < 0,05$ ).

That is why the reliable increase of BP among patients of the main group after hyperventilation probe may indicate the increase of sympathetic activity and presence of hypocapnia. At the same time hyperventilation among healthy people may lead to decrease of arterial pressure and even syncope in accordance to the literature (Bass, 2004).

Also after hyperventilation probe were revealed changes of the spirometry values which reflected the worsening of voluminous and velocity values of the lung ventilation among patients of the main group. Specifically, for I and II stage of the AH the IVC values decreased on 7,8% and 14,32% correspondingly; EVC – on 7,03% and 12,8%, IRV – on 6,75% and 19,5%. Under this level of validity according to the method of approximation among patients with I stage of AH values were –  $R^2 = 0,8001$  and  $R^2 = 0,9984$  – under 2 type of AH (Figure 1).

In the control group of patients according to spirometry after hyperventilation probe were revealed adequate and conventionally adequate values in 71,43% of patients, slight changes – in 21,43% of patients, moderate – in one person – 7,14%. So, among patients of this group within ( $3,18 \pm 0,02$ ) sec after completing of hyperventilation probe in the major part of the patients received results were not reliably different from the initial values. But in 28,57% of patients the values of lung ventilation had worsened that could be a sign of hidden respiratory disfunction.



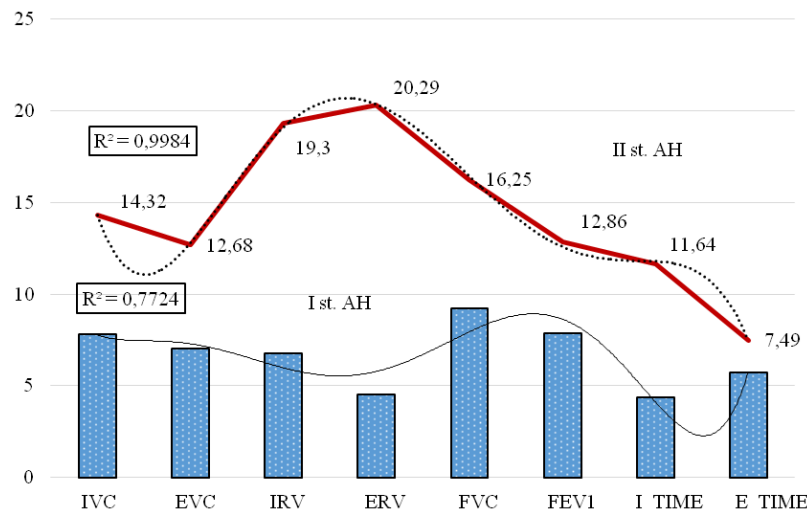


Fig.1. Level of decrease in spirometry values among patients with AH after hyperventilation probe (%)

**Discussion.** The obtained results, during the research in the main group of patients with AH, have allowed us to say that besides complaints, the reveals of hyperventilation syndrome go with the changes of spirometry values, which are highly observed among patients with the II stage of AH. Meanwhile the changes of investigated values have reliably worsened after performed hyperventilation probe, that according to the spirometry data have been accompanied by increasing of the number of patients with moderate and abrupt changes. The obtained results of spirometry changes under I and II stage of AH, in case of the absence of bronchopulmonary disorders, can occur as a result of breathing neural regulations disorders under AH – disintegration of upper segmental and segmental units of vegetative nervous system, sustained initiation of the pressing centers, violation of the pattern breathing hyperventilation.

According to the literature (Zureik, 2001), the analysis of FEV1 values and the speed of pulsed wave among almost healthy men of the average age without ischemic heart disease and AH has revealed that independently from all indicated risk factors of atherosclerosis, decrease of FEV1 has been connected with the increase of the speed of pulsed wave. That is why the increase of the speed of pulsed wave, which occurs under the hypertension, can lead to decrease of the speed values of the lung ventilation in such category of patients.

The major role in the formation of the normal breath pattern plays the diaphragm's amplitude that is why the research of its state at the background of hyperventilation syndrome among hypertensive patients is of interest. The performed ultrasound investigation of the functional state of the main diaphragm inspiratory muscle, revealed that in patients with the I stage of AH (n=16), and in patients with the II stage of AH (n=12) was revealed the decrease of the amplitude. It was established that in the state of calm breathing in these patients, the values were correspondingly (19,31±0,62) mm ( $p<0,05$ ) and (16,75±0,45) mm ( $p<0,05$ ), against the result (23,25±1,12) mm, received in the control group of patients (n=12). In the group of almost healthy people (n=12) the value were (26,08±0,87) mm.

Besides that, in 4 patients with the II stage of AH and in 2 patients with the I stage of AH, – was indicated the reliably thickening of the outer parts (muscle part) of the diaphragm, that in average was (12,40±1,50) mm against average values (7,20±1,25) mm received in the group of almost healthy people. It could signal about a hypertrophy of the diaphragm in these patients as a result of constant strain.

The studies of the diaphragm amplitude under the forced breathing in patients with I and II stage of AH revealed reliably restriction of its movement, correspondingly (62,13±1,89) mm and (54,55±1,25) mm, in accordance to the results received in the control group of patients (66,25±1,37) mm and almost healthy people – (74,17±1,77) mm.

The similar decrease of the diaphragm amplitude causes the formation of the shallow and rapid respiration worsening of the lung ventilation values hypocapnia and as a result hypoxia that is indicated in the state of stressful tension.

The decrease of diaphragm's amplitude under AH can be the sign of breathing neurological regulation dysfunction that is connected with the worsening of functional activity of the motor neurons of the spinal cord at the level C3-5, neurons of breathing center hypothalamic structures.

That is why changes of the functions of outer breathing values can be registered among the patients with AH even under the absence of comorbid function from the respiratory system, deficiency of blood circulation. Untimely diagnostic and correction of hypocapnia reveals in hypertensive patients can lead to the destabilization of illness, decrease of prescribed medical treatment efficiency, and development of refraction under the treatment of AH (Filatova, 2006).

In this case as the additional diagnostic method for revealing or confirmation of respiratory dysfunction in such type of patients can be spirometry and evaluation of diaphragm's amplitude in the state of calm and under the hyperventilation probe (Kobalava, Kotovskaya & Mil'to, 2002).

The emphasis on the medical therapy only sometimes precludes conducting the correction of the modified risk factors and to removing signs of hypocapnia and its consequences.

### Conclusions.

1. In major part of patients the combination of arterial hypertension with the hyperventilation syndrome is characterized as reliable decrease of lung ventilation values, diaphragm's amplitude values as in the state of calm as under the hyperventilation probe.

2. It is necessary to conduct spirometry, detecting of diaphragm's amplitude values as in the state of calm as under the hyperventilation probe for objectivity of the hyperventilation syndrome under AH except the questionnaire.

3. Timely diagnostic of hyperventilation syndrome will allow increasing the efficiency of the hypertension medical treatment by the additional usage of special breathing gymnastic for removing signs of hypocapnia.

**Conflicts of interest.** There is no conflict of interest in conducted by author's research.

### REFERENCES

1. Abrosimov, V. N., Glotov, S. I., Zhukova, L. A. (2015). Mnogoobraznye sindroma odyskh pri gipertonicheskoy bolezni. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*, 8(5), 13-18.
2. Agadzhanian, N. A., Mishustin, YU. N., Levkin S. F. (2014). *Khronicheskaya gipokapniya sistemnyy patogennyy faktor*. Samara.
3. Balef, E. L. (2007). Proba s giperventilyatsiyey u bol'nykh arterial'noy gipertenziyey. *Zdravookhraneniye Kazakhstana*, 86(4), 29-35.
4. Baranov, V. L., Kurenkova, I. G., Kazantsev, V. A. (2002). *Issledovaniye funktsii vneshnego dykhaniya*. Sankt-Peterburg: Elbi-SPb.
5. Bass, C. (2004). Hyperventilation syndrome: a chimera? *Journal of Psychosomatic Research*, 42(5), 421-426.
6. Filatova, Y. G. (2006). Giperventilyatsionnyy sindrom: etiopatogenez, diagnostika i lecheniye. *Farmateka*, 7, 1-4.
7. Gardner, W., Bass, C. (2004). Hyperventilation in clinical practice. *British Journal of Hospital Medicine*, 41(1), 73-81.
8. Kobalava, ZH. D., Kotovskaya, YU. V., Mil'to, A. S. (2002). Refrakternaya arterial'naya gipertoniya i ozhireniye. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*, 4, 53-57.
9. Mit'kov, V. V., Nazarov, B. M., Zykov, K. A., Ratova, L. G. (2011). *Prakticheskoye rukovodstvo po ul'trazvukovoy diagnostike. Obshchaya ul'trazvukovaya diagnostika*. Moskva: Vidar-M.
10. Nazarov, B. M. (2013). Nuzhna li spirometriya pri serdechno-sosudistyykh zabolevaniyakh?. *Sistemnyye gipertenzii*, 2, 69-74.
11. Sirenko, YU. N. (2016). Dinamika sostoyaniya uprugoy-elastichnykh svoystv arteriy bol'nykh s arterial'noy gipertenziyey sindromom obstruktivnogo apnoe sna. *Arterial'naya gipertenziya*. 1 (45).
12. Urban, P. I., Shchekotov, V. V., Varlamov, P. N. (2011). Gipertonicheskaya bolezni's giperventilyatsionnyy sindromom i markery povrezhdeniya endoteliya. *Materialy S'yezda terapevtov Privolzhskogo federal'nogo okruga Rossii*. Perm'.
13. Veyn, A. M., Moldovanu, I. V. (1988). *Neyrogennaya giperventilyatsiya*. Kishinev: Shtiintsa.
14. Zureik, M., Benetos, A., Neukirch, C. (2001). Reduced pulmonary function is associated with central arterial stiffness in men. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164, 2181-2185.
15. Retrieved from <http://meduniver.com/Medical/Physiology/613.html>

## РОЛЬ БІЛКІВ ГОСТРОЇ ФАЗИ ПРИ СТРЕСОВОМУ НЕТРИМАННІ СЕЧІ

*Литвинець Людмила Ярославівна, д.мед.н., професор, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна,*

*Литвинець Владислава Євгенівна, асистент, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна,*

*Горовий Віктор Іванович, к.м.н., доцент, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна,*

*Литвинець-Голутяк Уляна Євгенівна, к.м.н., доцент, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна*

**DOI:** [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_conf/30122020/7348](https://doi.org/10.31435/rsglobal_conf/30122020/7348)

**Abstract.** Стресове нетримання сечі – одне з найбільш поширених захворювань серед жіночого населення, вкрай негативно позначається на якості життя пацієнток. Серед факторів, які зумовлюють зміни при запальному процесі, велике значення мають так звані білки гострої фази. Беручи до уваги загальну біологічну функцію СРБ, слід вважати закономірним знаходження цього білка безпосередньо в "осередках ураження". Метою нашої роботи стало дослідження вмісту СРБ у сечі та крові пацієнтів зі стресовим нетриманням сечі. Нами 45 хворих на СНС віком від 35 до 75 рр. Групу контролю склали 25 здорових жінок аналогічного віку. У сироватці крові хворих на СНС при поступленні реєстрували підвищення рівня СРБ, практично у всіх хворих він досягав «гострозапального» діапазону і становив в середньому  $15,64 \pm 3,56$  мг/л ( $p < 0,001$ ). Одночасне визначення СРБ у сечі хворих на СНС виявило концентрації біомаркера, що в 4-5 разів перевищували показники в крові і становили в середньому  $63,76 \pm 4,25$  мг/л ( $p_1 < 0,001$ ).

**Keywords:** стресове нетримання сечі, гостро фазові білки.

**Вступ.** Протягом останнього десятиріччя спостерігається істотне зростання частоти стресового нетримання сечі у жінок (СНС). З одного боку, це пов'язано з поліпшенням діагностики, а з іншого – зі зростанням вірулентності мікроорганізмів унаслідок набутої ними резистентності до антибіотиків та інших антимікробних препаратів [1, 5].

Згідно з рекомендаціями комітету по стандартизації термінології Міжнародного товариства з вивчення утримання сечі (International Continence Society - ICS) під нетриманням сечі (НС) розуміють будь-яке мимовільне (неконтрольоване вольовими зусиллями та не зв'язане з бажанням пацієнта) виділення сечі [5, 7]. Кожна четверта жінка після 30 років відмічає симптоми нетримання сечі, у тому числі і в Україні. Нетримання сечі є тяжким стражданням для жінки, пригнічує її психіку, знижує працездатність, не дає можливості перебувати в громадських місцях, а також є однією з причин розлучень. Близько 25% гігієнічних прокладок використовуються жінками при нетриманні сечі [5, 7, 8]. Недостатня інформованість населення стосовно нетримання сечі у жінок, а також знань урологів, гінекологів та лікарів суміжних спеціальностей про сучасні методи діагностики та лікування приводять до того, що лише одна із 10 – 25 жінок звертається за допомогою до лікаря і тільки 10-30% отримують кваліфіковану допомогу. Результати наших досліджень показали, що близько 60% жінок із нетриманням сечі звертаються до лікаря в строки від 1 до 5 років від початку захворювання, ще 17% - в строки від 6 до 10 років, 8% - через 10 років і лише 15% - на протязі першого року захворювання [7, 8]. Мимовільне виділення сечі через уретру відносять до уретрального НС, якщо ж виділення сечі відбувається не через уретру, тоді говорять про екстрауретральне НС (зустрічається при екстрофії сечового міхура, міхурово – піхвових норицях, ектопії вічка сечоводу подвоєної нирки в присінок піхви та ін.). ICS виділяє наступні види нетримання сечі у жінок: стресове (нетримання сечі при напруженні), імперативне (ургентне), змішане, енурез (нічне нетримання сечі), постійне та інші види нетримання сечі, які можуть бути ситуативними (під час статевих зносин, сміху, після сечовипускання). J.G. Blaivas та ін. додавають до вищевказаних видів НС ще 3 види: несвідоме (рефлекторне), яке зустрічається при нейрогенному сечовому міхурі; нетримання сечі від перенаповнення сечового міхура (парадоксальне НС) та підтікання сечі після закінчення акту сечовипускання (зустрічається при дивертикулі уретри) [8, 9].

Серед факторів, які зумовлюють зміни при запальному процесі, велике значення мають так звані білки гострої фази. Дослідження С-реактивного білка (СРБ) в плазмі/сироватці крові широко застосовується в клінічній практиці в якості раннього і чутливого індикатора запальної відповіді. СРБ відносять до "головних" білків гострої фази: його концентрація при бактеріальній інфекції, пошкодженнях тканин, некрозі - стрімко (в перші 6-8 год.) і дуже значно (в 20-100, а іноді в 1000 разів) зростає, тоді як у здорової людини рівень СРБ в плазмі крові знаходиться в слідових кількостях. Беручи до уваги загальну біологічну функцію СРБ, слід вважати закономірним знаходження цього білка безпосередньо в "осередках ураження" [1, 2]. Так, при імуністохімічних дослідженнях матеріалів аутопсій хворих з гострим інфарктом міокарда СРБ поряд з активованими компонентами комплемента було знайдено в інфарктній зоні міокарда, стінках коронарних судин, в атеросклеротичних бляшках. За даними К. Yasojima, рівень СРБ в атеромах в 7 разів перевищував його рівень в печінці. Високий рівень СРБ було також зареєстровано в тканинах абдомінальної аневризми аорти. Крім того, вчені техаського університету W. Jabs, J. Willerson доказали можливість екстрапечінкового синтезу СРБ лімфоцитами, макрофагами та епітеліальними клітинами каналців нирок *in vitro* [3, 4, 6].

Ймовірно, синтезу СРБ у вогнищах ураження сприяє високий рівень прозапальних цитокінів. Основними індукторами виділення СРБ вважаються ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ , підвищення даних цитокінів у крові викликає синтез СРБ гепатоцитами печінки. Проте, на сьогодні немає даних про вплив цитокінів, які вважаються основними індукторами виділення СРБ на концентрацію даного біомаркера в сечі і до кінця не з'ясована їх роль в хронізації запального процесу.

**Мета роботи.** Дослідження вмісту СРБ у сечі та крові пацієнтів зі стресовим нетриманням сечі.

**Матеріал та методи дослідження.** В основу дослідження покладено результати комплексного обстеження 45 хворих на СНС, які перебували на амбулаторному (поліклініка) та стаціонарному лікуванні в урологічному відділенні Івано-Франківської ОКЛ віком від 35 до 75 рр. Тривалість захворювання пацієнтів була від 2 до 26 років, в середньому –  $12,6 \pm 3,17$  років. У більшості пацієнтів (37,5%) СНС тривав 5-10 років. Тривалість анамнезу СНС менше 5 років зустрічалась у 27,5 % хворих, а більше 10 років – у 35,0 % хворих. Групу контролю склали 25 здорових жінок аналогічного віку. Діагностику СНС здійснювали згідно наказу МОЗ України "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Урологія", який на даний час є загальноприйнятим в Україні. Діагноз СНС виставляли на основі клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень.

Визначення рівня С-реактивного білку в біологічних рідинах організму. СРБ виявляється в сироватці при різних запальних та некротичних процесах і є показником активності перебігу захворювання. Встановлено, що рівень СРБ в плазмі (сироватці) крові підвищується протягом 24-48 годин після гострого пошкодження тканин і у цей період досягає максимальної концентрації, яка може в 100-1000 разів перевищувати його базальний рівень. Рівень СРБ в сироватці відображає інтенсивність запального процесу, і контроль за ним важливий для моніторингу захворювань. У сироватці здорових людей СРБ визначається в слідових концентраціях. Визначення СРБ проводилося в двох варіантах: у плазмі (сироватці) крові та в сечі. Дослідження СРБ проводилося за допомогою діагностичного латексного для виявлення С-реактивного білку "СРБ — латекс-тест" ТОВ НВЛ "Гранум", м. Харків. Державний реєстраційний номер №1248/2002. Метод ґрунтується на виявленні білка гострої фази — С-реактивного протеїну, який вступає в реакцію аглютинації з антитілами проти С-реактивного білка, що адсорбовані на нейтральних частинках латексу. Оцінку проводять згідно з останнім титром сироватки, який дав позитивний результат. Для визначення кількості СРБ в мг/л у пробі, необхідно найбільше розведення сироватки, що дало видиму аглютинацію, помножити на 6 мг/л.

**Результати і обговорення.** Діагностична цінність СРБ може бути пояснена тривалим часом напіврозпаду, відсутністю коливань рівня протягом доби або після прийому їжі, а також тривалою стабільністю у пробах під час зберігання. Це пояснює, чому рівень СРБ є кращим діагностичним маркером запалення, ніж рівень ІЛ-6, прозапального цитокіну з коротшим часом напіврозпаду та чітко визначеними циркадними коливаннями. Було показано, що рівень ІЛ-6 є нижчим вранці та вищим увечері. Ці зміни у концентрації ІЛ-6 можуть відображати пригнічення рівня цитокіна ендогенним кортизолом за механізмом зворотного зв'язку. З цих



позицій, дослідження вмісту С-реактивного білка може розглядатись як перспективний метод розпізнавання дистрофічно-запальних уражень нирок. Беручи до уваги загальну біологічну функцію СРБ, слід вважати закономірним знаходження цього білка безпосередньо в "осередках ураження", тому ми досліджували даний протеїн і у сироватці крові і у сечі.

У контрольній групі практично здорових осіб середній рівень СРБ у сироватці крові і сечі практично не відрізнявся, відповідно складав  $6,0 \pm 1,05$  мг/л і  $6,1 \pm 0,77$  мг/л. У сироватці крові хворих на СНС при поступленні реєстрували підвищення рівня СРБ, практично у всіх хворих він досягав «гострозапального» діапазону і становив в середньому  $15,64 \pm 3,56$  мг/л ( $p < 0,001$ ). Одночасне визначення СРБ у сечі хворих на СНС виявило концентрації біомаркера, що в 4-5 разів перевищували показники в крові і становили в середньому  $63,76 \pm 4,25$  мг/л ( $p_1 < 0,001$ ). Проведений кореляційний аналіз між СРБ в сечі та вираженістю клінічних проявів обстежених пацієнтів показав наявність зворотної кореляційної залежності між вказаними показниками -  $r = -0,746$  ( $p < 0,05$ ) (сильний зворотній кореляційний зв'язок). Нами було встановлено середньої сили прямий кореляційний зв'язок між рівнем СРБ в сечі і лейкоцитами в сечі, визначеними в аналізі сечі по Нечипоренку -  $r = 0,546$  ( $p < 0,05$ ), що підтверджує важливу роль СРБ як маркера активності запальної відповіді. Нами не виявлено достовірної залежності між рівнем СРБ і віком хворих та тривалістю захворювання. Проте, аналізуючи рівень СРБ у сечі в залежності від виявленого збудника, ми виявили прямий кореляційний зв'язок між рівнем СРБ і наявністю в сечі *E. coli* ( $r = 0,476$ ;  $p < 0,05$ ). Тобто, чим вищим був СРБ у сечі, тим частіше в сечі визначається *E. coli*. Завдяки проведеним дослідженням встановлено значне підвищення рівня СРБ в сечі при СНС, яке у декілька разів перевищує рівень цього протеїна в крові, що може бути оцінено як ознака активних запальних реакцій в сечовому міхурі у відповідь на пошкодження патогенами. Ймовірно, синтезу СРБ у вогнищах ураження сприяє високий рівень прозапальних цитокінів.

**Висновки.** Ймовірно, синтезу СРБ у вогнищах ураження у сечовому міхурі та сечовидільних шляхах сприяє високий рівень прозапальних цитокінів, які вважаються індукторами його виділення.

Таким чином, однією із характеристик розвитку запального процесу у сечовому міхурі при СНС є наростання в сечі прозапальних цитокінів та рівня СРБ.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бузолева Л. С. Характеристика штаммов бактерий, выделенных от больных с инфекциями мочевыводящих путей / Л. С. Бузолева, Н.А. Кузнецова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – №1. – С. 51–56.
2. Вельков В. В. С-реактивный белок в лабораторній діагностиці гострого запалення і оцінці ризику судинної патології / В. В. Вельков // Лабораторна діагностика. – 2007. – №4(42). – С. 53–68.
3. Глушко Л. В. С-реактивный белок: диагностичні та прогностичні перспективи визначення в плазмі / сироватці крові й інших біологічних рідинах організму / Л. В. Глушко, Н. М. Коваль, Н. М. Павелко // Клиническая иммунология. Алергология. Инфектология. – 2010. – №7. – С. 58–61.
4. Діагностична цінність С-реактивного білка в неонатальній практиці / Бондаренко М. П., Орловська І. Ю., Бондаренко М. Ю. та ін. // Здоровье ребенка. – 2010. – №2. – С. 23–31.
5. Лоран О.Б. Качество жизни у женщин после slingовой коррекции стрессового недержания мочи / Лоран О.Б., Серегин А.В., Давлатов З.А. // Дальневосточный мед. журнал. – 2015. – №5. – С. 42–51.
6. Наносов Е. Л. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе / Е. Л. Наносов, Е. В. Панюков, Е. Н. Александрова // Кардиология. – 2003. – №7. – С. 53–62.
7. Нечипоренко А.Н. О клинических формах недержания мочи при напряжении у женщин с генитальным пролапсом / А. Н. Нечипоренко, А.С. Нечипоренко, А.В. Строцкий // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2018. – Т. 8, №1. – С. 98–104.
8. Lapitan M.C., Cody J.D. Open retropubic colposuspension for urinary incontinence on women // Cochrane Database Syst. Rev. – 2017. – Vol.7 – P. 29–32.
9. Abracham N The effect of time to release of an obstructing synthetic mid-urethral sling on repeat surgery for stress urinary incontinence / N. Abracham, L. Makovey, A. King // Neurourol. Urodyn. – 2017. – Vol. 36, № 2. – P. 349–353.



# ПОПЕРЕДЖУВАНІСТЬ ЗАХВОРЮВАНЬ І ВІДВОРОТНІСТЬ ПРИЧИН СМЕРТІ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

**Сандуляк Т. В.,**

канд. мед. наук, доцент кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків, Україна

**DOI:** [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_conf/30122020/7349](https://doi.org/10.31435/rsglobal_conf/30122020/7349)

**Abstract.** We carried out research about disease prevention and avoiding of death causes in premature babies with different body masses and intrauterine infections at the modern perinatal center. Under conditions of help localization to pregnant women and newborns and implementation of acknowledged standards of the evidence-based medicine and perinatal strategies of health care to mother and child, we found out some demographic changes in the structure of birth giving, diseases and death of premature babies.

Although there is a significant improvement of medical care quality to pregnant women and newborns, as well as an increase in the survival rate among premature newborns with very little and extremely little body masses, a number of newborns has grown who suffered from long-lasting infections and hypoxi before birth, which caused negative disease side-effects.

**Keywords:** newborns; premature babies with very little and extremely little body masses; intrauterine infections; perinatal auditing; disease.

**Вступ.** Попереджуваність втрат здоров'я дитячого населення як ідеологія планування цілей і задач охорони здоров'я активно впроваджується в країнах з розвинутою медициною впродовж 2 десятиліть [1,2]. Питома вага попереджуваних причин смерті новонароджених і дітей до 4 років є індикатором якості наданої медичної допомоги та рівня втрат дитячого населення внаслідок керованої патології [2,3]. Починаючи з 2014 року, ВООЗ рекомендувала створити глобальні та національні заходи для покращення здоров'я дітей з окремими видами патології, враховуючи при цьому, що саме новонароджені діти, та особливо, недоношені з дуже малою масою тіла (ДММТ) та екстремальною малою масою тіла (ЕММТ) при народженні [4], складають найбільшу групу ризику смертності взагалі та від перинатальних інфекцій зокрема. Спільними зусиллями урядів різних країн, суспільства, громад, медичних закладів і лікарів, розробляється та активно впроваджується "Глобальний план дій щодо недопущення попереджуваних хвороб і відворотних смертей серед новонароджених" [4,5,6]. Наша країна долучилась до цього процесу в останні роки [7,8], після впровадження в перинатальних центрах міжнародних стандартів і протоколів діагностики та лікування патології вагітних і новонароджених.

Концепція попереджуваності причин захворювань і летальних закінчень від них у дітей раннього віку базується на переліку станів за Міжнародною класифікацією хвороб [9], від яких діти не повинні вмирати в умовах сучасного розвитку системи охорони здоров'я і надання належної медичної допомоги за відповідними стандартами [4,6,10]. Такі переліки хвороб новонароджених ще не створені, але всім відомо, що перинатальні інфекції, особливо бактеріальні, здебільшого відносяться до попереджуваних, в деякі – до вакцино-керованих захворювань і потребують державної та регіональних програм профілактики.

В умовах впровадження сучасних перинатальних технологій в регіонах України доступним є створення програми скорочення захворювань, які можна запобігти шляхом надання якісної медичної та соціальної допомоги вагітним і новонародженим і зменшення попереджуваної смертності немовлят від керованих перинатальних інфекцій – розповсюджених причин захворювань у 30% і летальних випадків – у 15% новонароджених.

Стандарти надання якісної медичної допомоги матерям і дітям з перинатальними інфекціями, запропоновані МОЗ України у вигляді протоколів країн з розвинутою медициною [8, 10, 11], ще не використовуються належним чином практикуючими сімейними лікарями, акушерами гінекологами, неонатологами та ін. суміжними спеціалістами (інфекціоністи,

терапевти, урологи, ЛОР), а також вченими і спеціалістами з управління та економіки в охороні здоров'я, епідеміології та статистики, тому досі не розроблені єдині підходи до інтегрованого ведення вагітних з інфекційною патологією та їхніх хворих або інфікованих новонароджених дітей. До нині ще немає єдиної методики перинатального аудиту попереджувальності конкретних випадків захворювань і летальних закінчень у дітей від різних нозологічних форм патологій, включаючи внутрішньоутробні інфекції (ВУІ).

**Мета дослідження** – дослідити попереджувальність захворювання і відворотність причини смерті передчасно народжених дітей з ВУІ після впровадження сучасних перинатальних технологій надання медичної допомоги матерям і дітям.

**Матеріали і методи.** У перинатальному центрі (ПЦ) проведено суцільне повздовжнє клініко-епідеміологічне спостереження з вивченням факторів і станів ризику і причин захворюваності та летальності передчасно народжених дітей з ВУІ за 2016-2018 роки. Всі немовлята народились у терміні гестації від 25 до 36 тижнів і перебували під наглядом до 42 тижнів скорегованого віку. Основну (І гр.) склали 183 дітей з ВУІ, контрольну (ІІ гр.) групу – 90 дітей, підібраних за принципом «копія-пара» без ВУІ. До І гр. увійшли 38 дітей з ЕММТ, 50 – з ДММТ і 95 немовлят з ММТ. До ІІ гр. підібрали по 30 немовлят з кожної когорти за масою тіла при народженні. В дослідженні використані експериментальні та епідеміологічні методи.

Експериментальні методи, що впроваджені в клініці:

- бактеріологічні дослідження етіологічних причин висхідної амніальної інфекції (BAI) у 103 вагітних і роділь, дослідження плацент, оболонок шлункового вмісту або крові пуповини у всіх передчасно народжених дітей, а також визначення причин перинатальних інфекцій у новонароджених дітей;

- ПЛР і ІФА методи діагностики етіології трансплацентарних вірусних і специфічних для перинатального періоду інфекцій в 80 парах «мати-дитина»;

- бактеріологічний моніторинг флори середовища з метою інфекційного контролю під час спостереження за хворими новонародженими обох груп;

- визначення у дітей показників гемограми, оцінки стану вродженої імунної резистентності в 1-й та 7-й день життя, рівня імуноглобулінів сироватки крові на 7-й день, білків гострої фази запального процесу на 3-4-й день і показників імунної реактивності на 21-й день.

Епідеміологічні методи дослідження: поточний та ретроспективний перинатальний аудит причин і наслідків випадків ВУІ у новонароджених на основі клініко-лабораторного та інструментального, а у померлих – і клініко-анатомічного співставлення даних дослідження і спостереження в парах «мати-дитина».

#### Результати та їх обговорення.

Поняття «Preventable Deaths», «Avoidable mortality», російською мовою «пердотвратимая смерть» (возможность предотвращения) та «предотвратимая смертность», при перекладі українською нерідко трактують неоднозначно.

Попереджувати (звідки «попереджувальність») можна події, явища, причини. Смертність новонароджених дітей, як явище в природі, має свої причини, котрі формуються нозологічними формами захворювань за МКХ – Х перегляду з кодуванням 2016 року [9]. В свою чергу кожне захворювання як *явище* має свої конкретні етіологічні причини та фактори ризику, які можна або неможливо попередити чи уникнути засобами медико-соціального впливу.

ВУІ виникають внаслідок взаємодії попереджуваних етіологічних причин та інших чинників (генетичної схильності, спадковості, несприятливого впливу середовища, стресових станів, гіпоксії, травм, вроджених та спадкових захворювань з імунодефіцитом або дисфункцією імунної системи, ЗВУР) з утворенням зворотних (виліковних) або незворотних (невиліковних) уражень, що призводять до смерті чи інвалідності.

Летальне закінчення захворювання чи поєднаних захворювань і патологічних станів – це *наслідок* події або явища. Несприятливий наслідок захворювання – це результат дії або взаємодії причин захворювання та якості наданої медичної допомоги з настанням вилікового (курабельного) або некурабельного ускладнення захворювання та смерті. Наслідки є відворотними або невідворотними сучасними засобами медичної та соціальної допомоги. Таким чином, визначена патологоанатомом причина смерті може виступати як *основне захворювання* (явище, подія) зі своїми попереджуваними етіологічними причинами та факторами ризику, так і

як ускладнення основного захворювання (наслідок) зі зворотними виліковними або незворотними некурабельними ураженнями, котрі і визначають невідворотність чи відворотність наслідків певних подій, тобто летальних закінчень захворювань.

Попереджувальність захворювання та відворотність причини смерті в кожному окремому випадку визначається експертним шляхом [2, 3] після проведення процедури експертної оцінки причин захворювання, його ускладнень та впливу якості медичної допомоги на відворотність (можливість уникнення) летального закінчення хвороби або поєднань декількох хвороб.

Нами адаптована до перинатального періоду та потреб аналізу причин і наслідків перинатальних інфекцій [12] Європейська класифікація попереджуваних причин захворювання і смерті [1], заснована на різних рівнях профілактики, об'єднаних в 3 групи (див. табл.1):

Таблиця 1. Європейська класифікація попереджуваних втрат населення

Група	Рівень профілактики	Характеристика попереджуваних причин смерті населення
<b>перша</b>	Первинна профілактика	Причини випадків смерті, які можна попередити шляхом зменшення ризиків виникнення захворювань
<b>друга</b>	Вторинна профілактика	Причини випадків смерті, які можливо попередити своєчасним виявленням або ранньою діагностикою захворювань
<b>третя</b>	Третинна профілактика	Причини та їх наслідки, які можна попередити адекватним лікуванням і організацією якісної медичної допомоги хворим

На її основі попереджувальність внутрішньоутробних інфекцій та смерті від них можна поділити на групи:

- до 1-ої відносяться причини смерті, котрі можливо попередити засобами первинної профілактики самого захворювання: стратифікація причин, станів та факторів ризику ВУІ та профілактичним впливом на ризики виникнення захворювань у матері-плода і новонародженого, включаючи створення сприятливих умов та безпечного для потомства способу життя сім'ї дитини засобами медико-соціальної профілактики;

- до 2-ої групи відносяться причини, котрі можна подолати вторинною профілактикою, тобто своєчасною діагностикою (належа діагностика) та лікуванням захворювань у матерів (належа клінічна практика), що призводять до внутрішньоутробного інфікування плоду та перинатальних інфекцій у плода і новонародженого. Це дозволить попередити народження хворих дітей та утворення незворотних поліорганичних уражень ВУІ ще до народження дитини, а також не допустити виникнення у матері і плода інших поєднаних захворювань і несприятливих станів, пов'язаних з наданням медичної допомоги та уникнути ятрогенії;

- до 3-ої групи відносяться причини смерті немовлят з ВУІ, котрі залежать від доступності та якості наданої медичної допомоги новонародженим – належна діагностика та належна клінічна практика за сучасними настановами і стандартами, заснованими на доказовій медицині та безпеці пацієнта.

Щоб уникнути суб'єктивізму, ключем до об'єктивної оцінки попереджувальності причин захворювань і смерті та аудиту відворотності летальних закінчень від ВУІ у новонароджених, використана парадигма медицини [13], запропонована L. Hood & D. Galas у 2008 році у доповіді для Комп'ютерної дослідницької асоціації США «P4 Medicine: Personalized, Predictive, Preventive, Participatory». Такий персоналізований ( $P_1$ ) або індивідуальний підхід дозволив класифікувати фактори ризику ВУІ при їх стратифікації у кожній парі «мати-дитина» та оцінити прогноз, предикацію ( $P_2$ ) впливу інфекційної патології матері на виникнення захворювання плода-новонародженого. Превенція ( $P_3$ ) або профілактика ВУІ у плода і дитини шляхом лікування патології матері та своєчасна діагностика та лікування захворювання у новонародженого, дозволила вирізнити тактику ведення вагітних і роділь та новонароджених при оцінці якості наданої медичної допомоги з метою попередження несприятливих наслідків патології. Всі зазначені  $P_1$ ,  $P_2$  та  $P_3$  співпадають з групами класифікації попереджувальності втрат населення [1].

Окремо вивчали партисипативність ( $P_4$ ) або партнерство (participatory – учасник, співучасть) – особиста усвідомлена активна участь батьків дитини та ефективність залучення різних спеціалістів у процес інтегрованого ведення вагітних з метою збереження здоров'я і лікування інфекційних хвороб у матері і немовляти, що полегшує оцінку впливу недоліків

медичної та соціальної допомоги на етапах надання їй вагітним, роділлям і новонародженим та відкриває цілий пласт проблем, зумовлених недбалим ставленням батьків до свого здоров'я та до здоров'я потомства.

Відповідно вимогам часу в НКП «МПЦ» ХМР, де народжуються 60% недоношених дітей та концентруються хворі немовлята з усіх пологових будинків міста, в співпраці керівництва Департаменту охорони здоров'я та закладу, а також лікарів ПЦ і розташованих в ньому клінічних кафедр ХМАПО, визначені напрямки діяльності по зменшенню смертності новонароджених в регіоні: розроблені та впроваджені критерії оцінки стану здоров'я новонароджених [14] і концепція попереджуваності захворювань і відворотності причин смерті [3, 11]; створена система індикаторів якості медичної допомоги вагітним і роділлям з висхідною амніальною інфекцією (BAI) та трансплацентарними інфекціями та дітям з перинатальними інфекціями за нозологіями; впроваджується перинатальний аудит за рекомендаціями ВООЗ [3] і катamnестичне спостереження дітей з ДММТ і ЕММТ, котрі потребують початку реабілітації наслідків ВУІ ще під час перебування в умовах закладу для зменшення дитячої інвалідності та покращення результатів їх виходжування.

Для складання експертних висновків про попереджуваність захворювання і відворотність причини смерті у кожної хворої дитини з ВУІ, попередньо впроваджено та виконано:

1. Рецензію медичної документації вагітних, роділь і новонароджених кожної пари «мати-дитина» на відповідність і достовірність інформації для проведення перинатального аудиту [3] причини та наслідків ВУІ у дитини.

2. Оцінку стану здоров'я дитини [14], включаючи оцінку стану її вродженої імунної резистентності та реактивності [15];

3. Аудит якості медичної допомоги матері і новонародженому [2, 3] на етапах її надання за протоколами [16-20];

4. Оцінку придатності заключного клінічного та патологоанатомічного діагнозів для співставлення і формулювання експертного висновку (при розходженні діагнозів) про основне захворювання та визначення причини смерті (саме захворювання або його ускладнення) [3, 11, 12];

5. Експертне вивчення попереджуваності основного захворювання та відворотності причин смерті хворої дитини [2, 3, 11, 12] з аналізом керованих чинників захворювання та впливу проведеної терапії на упередження летальних ускладнень у немовляти [1-3, 11, 12].

До початку дослідження, починаючи з 2007 року, в закладі впроваджені перинатальні технології, що призвели до скорочення неонатальної смертності:

1. Допологова підготовка та лікування вагітних групи високого ризику у відділеннях патології вагітних ранніх та пізніх термінів ПЦ за протоколами діагностики і лікування хоріоамніоніту, бактеріурії, інфекції сечостатевого шляху, істміко-цервікальної недостатності, гострих респіраторних вірусних та бактеріальних інфекцій, гострого та загострення хронічного пієлонефриту, TORCH – інфекцій та ін.

2. Динамічна ультразвукова цервіко-, плаценто- та фетометрія з оцінкою плацентарного, пуповинного та органного кровотоку за протоколом Фонду медицини плода; при виявленні СЗРП – генетичне обстеження матері і дитини.

3. Народження кесарським розтином за станом плода.

4. Стандарти та нові протоколи надання медичної допомоги новонародженим з ВУІ.

5. Моніторинг патогенної та умовно патогенної флори родового каналу матері, плаценти, оболонки, а також шлунку, трахеї та місць уражень у дитини і контроль флори середовища відділень для новонароджених.

6. «Фізіологічні методи» виходжування хворих і недоношених дітей підготовленим середнім персоналом, бригадою неонатологів, суміжними спеціалістами та ургентними консультантами.

7. Відхід від агресивних реанімаційних заходів та інтенсивної терапії, неінвазивні методи СРАР – терапії, тригерні методики ШВЛ, ВЧО вентиляції, протишокова інфузійна терапія та парентеральне харчування, подолання поліпрагмазії, ранній початок годування материнським молоком під контролем толерантності харчування, включаючи доплерометрію мезентеріального кровотоку, впровадження інфекційного контролю з постійним моніторингом

патогенної флори, використання цілеспрямованої антибактеріальної та противірусної терапії, використання замісної імунотерапії внутрішньовенними імуноглобулінами людини та ін.

8. Залучення батьків для виходжування хворих дітей у всіх відділеннях.

Планову, невідкладну та ургентну медичну допомогу матерям і новонародженим надавали у відділенні екстрагенітальної патології для вагітних, відділеннях патології вагітності ранніх і пізніх термінів та медицини плоду, двох акушерських відділеннях з палатою інтенсивного догляду новонароджених, відділеннях інтенсивної терапії для недоношених і регіональному відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН), а також у відділенні виходжування недоношених дітей та кабінеті катамнестичного спостереження.

Оцінку якості медичної допомоги новонародженим у МПЦ проводили шляхом щоденного моніторингу виконання прийнятих в закладі клінічних протоколів і стандартів ведення вагітних, роділь і хворих новонароджених, щомісячного рецензування первинної медичної документації хворих та померлих дітей з розглядом результатів перинатального аудиту на засіданнях КЕК і клініко-анатомічних конференцій. Оформлені експертні висновки про попереджувальність причини смерті та відворотності летального закінчення в кожному випадку неонатальної смерті надавали в ДОЗ Харківської міської ради

Доля передчасних пологів прийнятих в МПЦ від їх загальної кількості у м. Харкові за роки спостереження, в середньому складала 58% (решта недоношених народились в інших закладах), що вказує на високу доступність та ефективну регіоналізацію перинатальної допомоги та є репрезентативною для проведення популяційного епідеміологічного спостереження (див. рис.1)

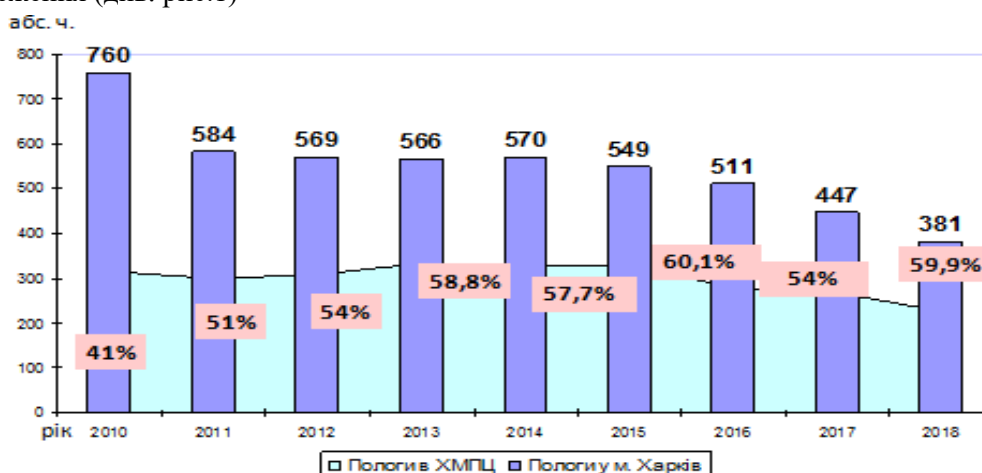


Рис.1. Доля передчасних пологів від їх загальної кількості в місті

Доля недоношених дітей з ЕММТ після регіоналізації перинатальної допомоги в місті виросла в 7,4 разів, а немовлят з ДММТ – в 5,2 разів, а кількість дітей з ЕММА та ДММТ становила 23% від всіх передчасно народжених немовлят, що перебували на лікуванні в МПЦ (див. рис.2).

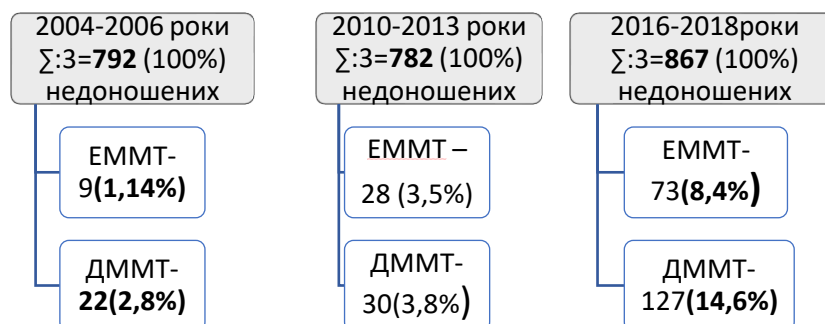


Рис.2. Доля передчасно народжених дітей з екстремальною малою та дуже малою масою тіла серед всіх недоношених що лікувались в закладі.



Вживаність передчасно народжених дітей до 28 днів в умовах сучасних перинатальних технологій МПЦ збільшилась і сягає 97,3%, що відповідає показникам країн з розвинутою медициною (див. рис.3). Показник виживаності немовлят ЕММТ склав 79%, а дітей з ДММТ – 95%, тоді як виживаність передчасно народжених дітей з такою ж масою тіла в Україні була – 91,5% та 62,1%, відповідно [21].

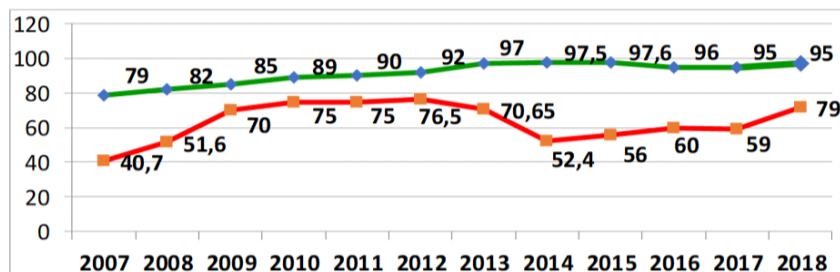


Рис.3 Виживаність недоношених дітей до 28 днів

Серед всіх недоношених дітей з ДММТ та ЕММТ ВУІ мали 183(30,5%), а померли від ВУІ 17(26,6%) з 64 дітей. Відсоток померлих дітей з ВУІ у віці до 168 годин життя за період спостереження склав серед немовлят з ЕММТ – 7,1%, серед недоношених з ДММТ – 1,3%, а у віці до 28 днів – збільшився до 21,5% та 5%, відповідно, що потребувало вивчення впливу якості наданої перинатальної допомоги на летальність.

Структура захворювань передчасно народжених дітей та доля ВУІ серед патологій недоношених (виділено штриховкою) показана на рис.4.

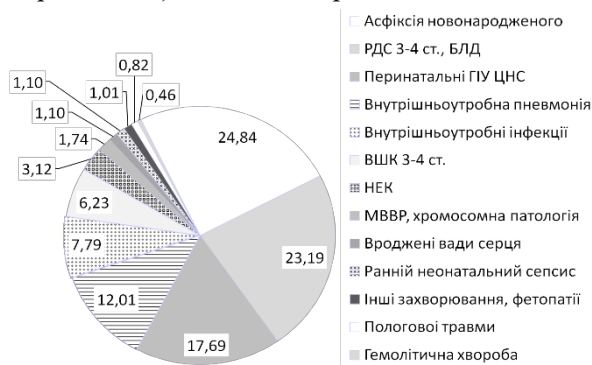


Рис. 4. Структура захворювань і доля ВУІ серед недоношених

Так, внутрішньоутробна пневмонія склала 12,01%, внутрішньоутробні інфекції – 7,79%, НЕК – 3,12% та рання неонатальний сепсис – 1,01% або разом всі діти – 23,93%, незважаючи на широке використання антибактеріальної терапії хоріоамніоніту, пієлонефриту, бактеріальних ОРЗ та ін. інфекцій у вагітних та роділь. Захворюваність ВУІ серед недоношених склала 26,7%, а розповсюдженість перинатальних інфекцій при реєстрації основного та супутніх захворювань, сягала 43%, що вище, ніж у передчасно народжених дітей в країнах Європи [22].

Структуру летальності передчасно народжених дітей за 2016-2018 роки та долю ВУІ серед померлих (показано штриховкою) див. рис. 5.

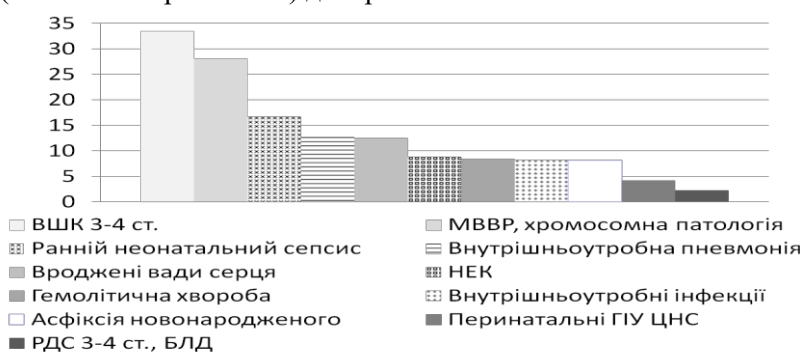


Рис.5. Структура летальності недоношених дітей та доля ВУІ серед померлих

Летальність від окремих захворювань – раннього неонатального сепсису (15,2%), внутрішньоутробної пневмонії (10,25%), НЕК(9,1%) та інших нозологічних форм ВУІ (7,7%), не перевищувала аналогічні показники ПЦ України, але вища за такі ж показники летальності від вродженої пневмонії, котра склала майже половину (42,6%) від всіх патологічних станів у недоношених немовлят, що також більше, ніж в країнах з розвинутою медициною.

Структура ВУІ серед 38 недоношених з ЕММТ та перинатальними інфекціями була такою: внутрішньоутробна пневмонія – 21(55,3%), інфекції специфічні для перинатального періоду – 9(23,6%), НЕК – 5(13,2%), ранній неонатальний сепсис – 3(7,9%), а захворюваність ВУІ склала 567,8 на 1000 дітей цієї когорти, що є високим показником для країн Європи.

Структура ВУІ серед 50 немовлят з ДММТ та перинатальними інфекціями була такою: внутрішньоутробна пневмонія – 32(64%), інфекції специфічні для перинатального періоду – 11(22%), ранній неонатальний сепсис – 4(8%), НЕК – 3(6%), а захворюваність склала 405,9 на 1000 дітей даної когорти, що також є високим показником і вказує на резерви покращення якості надання перинатальної допомоги в регіоні.

Аналіз якості медичної допомоги дітям з ДММТ і ЕММТ проводили за протоколами ведення вагітності і пологів високого перинатального ризику [18-20] та виходжування і лікування новонароджених з оцінкою, прийнятих в Україні, індикаторів якості [7,8].

При дослідженні попереджуваності причин смерті користувались найбільш вживаною в Європі Aberdeen-класифікацією, за якою кожний випадок смерті в перинатальному та неонатальному періоді розглядається у відповідності до чинників та причин, які ініціювали ланцюг взаємопов'язаних подій, що призвели до летального закінчення. Після структурування стану здоров'я немовляти і оцінки впливу якості медичної допомоги, наданої йому у відповідних вікових періодах розвитку для уникнення захворювання і попередження формування летального закінчення, стає можливим вирізнити захворювання у дитини як попереджуване за першою або відворотне за другою і третьою групами причин смерті Європейської класифікації.

Таким чином, причиною смерті новонародженої дитини з ВУІ можуть бути тільки основні захворювання або їх летальні ускладнення, а для дітей з гестаційною незрілістю та (або) патологічною затримкою розвитку і становлення функцій органів і систем – ще й поєднання основних і супутніх захворювань і фонових станів. Виявлені нозологічні причини смерті за етіологією розподіляють на попереджувані, умовно попереджувані та непереджувані, а за результатами аудиту якості наданої медичної та соціальної допомоги для уникнення летального закінчення або інвалідності – на відворотні чи невідворотні. Кожен випадок смерті може мати один з варіантів попереджуваності та відворотності з чотирьох приведених у табл.2.

Таблиця 2. Розподіл передчасно народжених дітей з ЕММТ і ДММТ та ВУІ за попереджуваністю та відворотністю причин смерті за 2016-2018 роки

Захворювання	Причина смерті	Діагноз патології за МКХ-10	Виліковність
Непереджуване у 11(12,5%)	Невідворотна у 3(17,6%)	Поєднання ВВР та ВУІ або незворотні ПОН внаслідок ВУІ несумісні з життям	Некурабельна
Непереджуване у 8(9,1%)	Відворотне летальне закінчення у 4(23,5%)	ВУІ в поєднанні з вродженими аномаліями та порушенням обміну речовин, крайньою незрілістю немовляти	Частково курабельна
Попереджуване у 12(13,6%)	Невідворотне летальне закінчення у 6(35,4%)	ВУІ ускладнена шоком, ПОН, ССЗВ, ДВЗ-синдромом, органічними ураженнями	Частково курабельна за «правилом золотого часу»
Попереджуване у 57(64,8%)	Відворотна у 4(23,5%)	Розповсюджені перинатальні інфекції	Курабельна

Таким чином, попереджуваних випадків ВУІ виявлено у 57 (64,8%) дітей з ДММТ і ЕММТ, а відворотних летальних закінчень – тільки у 4(23,5%) немовлят. У 6(35,4%) дітей мали місце умовно попереджувані випадки смерті внаслідок невідворотних летальних закінчень,

зумовлених ВУІ, котрі були ускладнені шоком, ПОН, ДВЗ-синдромом з органічними ураженнями з перших годин життя. Ще у 4(23,5%) немовлят досліджуваних груп відмічалось відворотне летальне закінчення при непередбачуваному захворюванні – поєднанні ВУІ з крайньою незрілістю немовляти та(або) вродженими порушенням обміну речовин, котрі ще не діагностуються з-за відсутності розширеного неонатального скринінгу.

Попереджувальність причин захворювання і відворотність смерті у дітей з ДММТ та ЕММТ і ВУІ при народженні, та ВУІ в поєднанні з іншою патологією, котра вимагала врахування причинно-наслідкових зв'язків з проведеною або не проведеною терапією, вивчена в порівнюваних групах за рівнем їх профілактики з оцінкою впливу якості перинатальної медичної допомоги. Ефективність наданої медичної допомоги в антенатальному, інтранатальному та неонатальному періоді порівнювали в основній та контрольній групах з порівнянням у скільки разів частіше переважали неналежні діагностика та лікування та ін. недоліки серед хворих немовлят з ВУІ при (DI = 95%,  $p \leq 0,05$ ) Результати дослідження показані у табл.3.

Таблиця 3. Рівні профілактики ВУІ за Європейською класифікацією попереджувальності причин захворювань і смерті

Причини захворювання та виявлені недоліки надання медичної допомоги вагітним, роділлям і новонародженим	% в парах «мати-дитина»		раз
	I гр.	II гр.	
1	2	3	4
<b>Первинна профілактика</b> ВУІ та поєднаної патології – догравідна підготовка та зменшення ризику виникнення патологічних станів і хвороб під час вагітності	93	15	6,2
<b>Вторинна профілактика</b> – діагностика та лікування патології матері під час вагітності і станів ризику розвитку ВУІ у дитини	68	12	5,6
Недоліки діагностики і профілактики вроджених вад і аномалій розвитку, важких органних уражень (відсутність щеплення проти краснухи, ВПЛ, пневмококу, пізні профілактичне лікування сифілісу, ВІЛ); неналежна пренатальна діагностика та елімінація летальних ВВР до 20 тижнів вагітності.	21,6	2,3	9,4
Несвоєчасна діагностика та лікування істміко-цервікальної недостатності, полігідрамніону	26,4	5,4	4,9
Пізня діагностика та недостатня етіотропна терапія ТОРЧ інфекцій, асимптомної бактеріурії, ВАІ та хоріонамніоніту	39,2	1,5	6,8
Діагностика та лікування соматичної патології у жінок дітородного віку і вагітних (АГ, ЦД, гіпотиреоз, ГРЗ, ГРВІ, пієлонефриту, та ін. інфекцій)	23,1	2,8	8,3
Профілактика госпітальних інфекцій, впливу медикаментів, травматизму, та інших уражень зумовлених перебуванням в ЛПЗ	9,2	2,5	3,7
Раннє виявлення та лікування станів ризику і поєднаної патології новонароджених з ураженням вродженої імунної резистентності на початкових фазах захворювання.	12	3	4
Адаптація функції дихання, діагностика та замісна терапія РДС; неінвазивні та тригерні методи ШВЛ та ін.	29,2	14,2	2,1
Адаптація гемодинаміки, діагностика та лікування ЛГ, ВАП, артеріальної гіпотензії, гіпоглікемії, запобігання охолодження, перегрівання, зневоднення.	28,3	12,8	2,2
Діагностика та лікування геморагічних розладів, ГХН і патологічної жовтяниці	29,2	6,0	4,9
Діагностика та лікування поєднаних вітальних (курабельних) ВВР і аномалій розвитку, вроджених захворювань обміну речовин	22,2	9,2	2,4
Адекватне парентеральне і толерантне ентеральне харчування та грудне вигодовування.	20,6	5,0	4,1
Попередження госпітальних інфекцій, ятрогеній, ін. захворювань, зумовлених наданням медичної допомоги S 00-S 09, T 00-T 98	9,6	2,4	4
<b>Третинна профілактика:</b>			
Неналежна перинатальна діагностика та лікування вірусних, бактеріальних і ТОРЧ-інфекцій	10,7	0	10,7
Не своєчасна діагностика та лікування РНС, ССЗВ, пневмонії, менінгіту, некротичних інфекцій у плода-новонародженого, загрози та наявного НЕК	8,2	0	8,2

Продовження таблиці 3.

1	2	3	4
Септичний шок, септицемія, менінгіт, пневмонія, гепатит	38,4	0	38,4
Лістеріоз, токсоплазмоз, генералізовані ВПГ <sub>1,2</sub> , ЦМВ, ЕБВ, гепатит С	10,7	0	10,7
Неналежна діагностика та лікування важкої патології у новонародженого, асоційованої з високим ризиком смертності та інвалідності з-за шоку, метаболічного ацидозу, ПОН, ССЗВ, ДВЗ-синдрому з внутрішньочерепними крововиливами та ВШК, некротизуючого ентероколіту	9,5	1,4	6,8
Важка асфіксія при народженні, гострий набряк головного мозку	33,8	12,4	2,7
ВШК III-IV ст., субарахноїдальні та інтрацеребральні гематоми	29,2	4,5	6,5
Внутрішньочерепні та спінальні пологові травми з субдуральними крововиливами	22,6	3,8	5,9
Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія III ст., ПВІ II-III, ПВЛ	17,9	3,4	5,3
Прогресуючий та перфоративний НЕК, перитоніт, кишкова непрохідність на тлі важкої асфіксії	12,3	0	12,3
ВВС і КМП з кардіогенним шоком, легеневою гіпертензією, ССН 2Б-3ст.	6,2	2,2	2,8
Вроджена патологія нирок з ГНН	5,6	2	2,5
БЛД III-IV ст.	5,3	2	2,7

### Висновки.

1. Регіоналізація перинатальної допомоги та впровадження сучасних високоякісних перинатальних технологій та доказової медицини призвело до скорочення ранньої неонатальної смертності недоношених дітей та формування «природної структури» летальності, але не зменшило захворюваність недоношених дітей внутрішньоутробними інфекціями.

2. Висока виживаність дітей з ЕММТ і ДММТ автоматично не покращила їх стан здоров'я, 26,6% з них померли до 28 днів, в т.ч. 53% від важких некурабельних захворювань після тривалого стаціонарного лікування.

3. Доля керованої патології – ВУІ специфічних для перинатального періоду, ВУ пневмонії, РНС сягає більше половини захворювань у дітей з ЕММТ і ДММТ.

4. Серед відворотних летальних закінчень у новонароджених з ЕММТ і ДММТ 47% складають ВУІ.

5. Лікування вагітних, в тому числі і етіотропна терапія за характером виділених збудників інфекцій у матері, не дозволяє уникнути шоку та ПОН у 35,4% дітей з ЕММТ і ДММТ при народженні.

6. Біля третини вагітних з внутрішньоутробною амніальною інфекцією отримували неадекватне лікування до госпіталізації в МПЦ, що призвело до ЗВУР та інших органних уражень, важкої асфіксії, геморагічних розладів, ВШК

7. Подальше вдосконалення перинатальної допомоги потребує впровадження первинної профілактики ВУІ – догравідної підготовки та зменшення ризику виникнення патологічних станів і ВУІ під час вагітності, запровадження персоналізованої медицини дівчат-підлітків та жінок репродуктивного віку з хронічними інфекціями.

Конфлікт інтересів відсутній.

### REFERENCES

- Nolte, E., & McKee, M. (2003). Measuring the health of nations: analysis of mortality amenable to health care. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 58(4), 326-326.
- Tang, K. K., Chin, J. T., & Rao, D. P. (2008). Avoidable mortality risks and measurement of wellbeing and inequality. *Journal of Health Economics*, 27(3), 624-641.
- Making every baby count: audit and review of stillbirths and neonatal deaths. W H O, Geneva 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254992/9789244511220-rus.pdf>.
- Godeluck, A., Gérardin, P., Lenclume, V., Mussard, C., et al. (2019). Mortality and severe morbidity of very preterm infants: comparison of two French cohort studies. *BMC Pediatr.*, 19, 360.
- World Health Organization. (2014). Every newborn: an action plan to end preventable deaths.
- World Health Organization. (2017). Reaching the every Newborn national 2020 milestones: country progress, plans and moving forward.

7. Znamens'ka T.K., Shun'ko YE.YE., Koval'ova O.M. ta in. (2016) Priorytety natsional'noho planu diy z prypynennya smertey novonarodzhennykh, yaki mozna poperedyty, v ramkakh Hlobal'noyi stratehiyi OON «Kozhna zhinka, kozhna dytna» Neonatolohiya, khirurhiya ta perynatal'na medytsyna T. VI, № 1(19). – S.5-10 [Substantiation of the priorities of national action plan to end preventable deaths of newborns within the global strategy of the un «Every woman, every child» T.K. Znamenska, E. Shun'ko, O. Kovaliova, V.I. Pohylko, T. Mavropulo (in Ukrainian)]
8. Zminy do Metodyky rozrobky ta vprovadzhennia medychnykh standartiv (unifikovanykh klinichnykh protokoliv) medychnoi dopomohy na zasadakh dokazovoi medytsyny. Nakaz MOZ Ukrainy vid 29.12.2016 № 1422 [Changes to the Methodology of development and implementation of medical standards (unified clinical protocols) of medical care based on evidence-based medicine. Ministry of Health of Ukraine Order No. 1422 of 29.12.2016]. Retrieved from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0530-17#Text> (in Ukrainian).
9. World Health Organization. (2016). The WHO application of ICD-10 to deaths during the perinatal period: ICD-PM. In the WHO application of ICD-10 to deaths during the perinatal period: ICD-PM.
10. Dickson K.E., Aline Simen-Kapeu A., Kinney M.V., Huicho L., et al. Every Newborn: health-systems bottlenecks and strategies to accelerate scale-up in countries, The Lancet, Volume 384, Issue 9941, 2014, P.438-454. ISSN 0140-6736. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60582-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60582-1).
11. World Health Organization. World Health Statistics data visualizations dashboard. Neonatal mortality [Internet]. WHO. 2016. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.sd3-2-viz-3?lang=en>
12. Sandulyak, T. V. (2015). Vyvchennya poperedzhuvanosti zakhvoryuvan' i vidvorotnosti prychyn smerti novonarodzhennykh. Neonatolohiya, khirurhiya ta perynatal'na medytsyna, 4 (18), 12-18. [Study of disease preventability and newborn death reasons' avoidability T.V.Sandulyak, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Studies (in Ukraine)].
13. Hood L., Galas D. (2008). P4 Medicine: Personalized, Predictive, Preventive, Participatory: A Change of View that Changes Everything /A white paper prepared for the Computing Community Consortium committee of the Computing Research Association. <http://cra.org/ccc/resources/ccc-led-whitepapers/>
14. Sandulyak, T. V. (2014). Metodyka vyznachennya stanu zdorov'ya novonarodzhennykh. Zdobutky klinichnoyi i eksperymental'noyi medytsyny, (2), 212-216. [Methodology to define health condition of newborns. T.V.Sandulyak, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Studies (in Ukraine)].
15. Sandulyak, T. V. (2015). Kryteriyi ta alhorytm otsinky imunobiologichnoyi reaktyvnosti novonarodzhennykh. Perynatolohyya y pedyatryya, (4), 101-107. [Perinatologiya i pediatriya.2015.4 (64):101\_107; doi10.15574/PP.2015.64.101 Criteria and estimation algorithm of immune reactivity and resistance of newborns. T.V. Sandulyak Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education (inUkraine)].
16. Guidelines for perinatal care / American Academy of Pediatrics [and] the American College of Obstetricians and Gynecologists. – 7th ed. – 2012 (chapter 10 Perinatal Infections) <http://simponline.it/wp-content/uploads/2014/11/GuidelinesforPerinatalCare.pdf>
17. Neu N., Duchon J., Zachariah P. TORCH Infections. Published online:December 20, 2014; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2014.11.001>
18. Neonatal Guidelines 2017–2019. : Infection in first 72 hours of life (Based on NICE CG149 Antibiotics for early onset neonatal infection Updated December. 2016
19. EFCNI, Stocker M., Buonocore G. et al. European Standards of Care for Newborn Health: Management of suspected early onset neonatal sepsis (EONS). 2018.
20. Hwang J.S., Friedlander S., Rehan V.K., Zangwill Diagnosis of congenital/perinatal infections by neonatologists: a national survey // Journal of Perinatology. – 2019 ; DOI: 10.1038/s41372-019-0364
21. Sarapuk I.M., Pavlyshyn H.A., Borshevska-Kornatska M.-K., Klishch O.V. Problemy vykhodzhuvannya peredchasno narodzhennykh nemovlyat tamozhlyvosti yikh vyrishennya/Aktual'ni pytannya pediatriyi, akusherstva ta hinekolohiyi. 2020. № 1, S.23-30 [Problems of caring for premature babies and possibilities of their solution Sarapuk IM, Pavlyshyn GA, Borshevska-Kornatska M.-K., Klishch OV / Current issues of pediatrics, obstetrics and gynecology. 2020. № 1, pp.23-30].
22. The Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health (2016-2030) Every Woman Every Child. Available from: <http://www.who.int/life-course/partners/global-strategy/en/>



## SYNTHESIS AND ANTINEMATODAL ACTIVITY STUDIES OF SOME FUSED TRIAZINOBENZIMIDAZOLES

**Anichina K.**, PhD, Department of Organic Synthesis and Fuels, University of Chemical Technology and Metallurgy, Sofia, Bulgaria

**DOI:** [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_conf/30122020/7351](https://doi.org/10.31435/rsglobal_conf/30122020/7351)

**Abstract.** 4-Aryl-3,4-dihydro[1,3,5]triazino[1,2-a]benzimidazole-2-amines **3a-f** were synthesized in the reaction of cyclocondensation between 2-guanidinobenzimidazole and versatile benzaldehydes. Structures of all prepared compounds were confirmed by IR, <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and elemental analysis. Antinematodal activity in vitro of the substances was investigated using isolated *Trichinella spiralis* muscle larvae. The tested triazinobenzimidazoles showed different activity depending on the substituent R in their molecule as the derivatives substituted with a hydroxyl group demonstrated the best anti-*Trichinella spiralis* activity in the series.

**Keywords:** benzimidazoles, triazinobenzimidazoles, antinematodal activity, *Trichinella spiralis*

**Introduction.** Parasitic diseases are a global health problem in developing countries with tropical and subtropical climates. In the countries of Eastern Europe, including Bulgaria, regardless of the results achieved in the control of parasitosis, the problem of radical treatment of some of the common intestinal and tissue helminthiasis (e.g. trichinosis, echinococcosis, fasciolosis, filariasis, etc.) is not solved. In clinical practice, drugs from the benzimidazole group such as albendazole, mebendazole, thiabendazole and flubendazole are widely used [1, 2] but the anthelmintic resistance in parasites is now widespread [3]. For this reason, there is a need for new drugs for the treatment and control of helminth infections. Promising results from pharmacological studies on the anthelmintic activity of benzimidazole derivatives [4-7] determine the increased interest in the synthesis and study of new benzimidazole compounds as potential antinematodal agents. The binding of different pharmacophores into a single molecule would lead to the generation of new compounds, which have a synergistic effect on parasites.

**Aim.** The aim of the present study is the design and synthesis of compounds combining in one molecule two pharmacophores - benzimidazole and 1,3,5-triazine nucleus, as potential antinematodal agents against the larvae of the *Trichinella* roundworm.

**Materials and Methods.** All chemicals were purchased from commercial suppliers. The IR spectra were taken in a KBr tablet on a Varian apparatus or recorded by ATR on a Bruker Equinox 55 spectrophotometer. <sup>1</sup>H-NMR spectra were taken on a Bruker Avance AV 600 (Bruker, Faalanden, Switzerland). Chemical shifts are expressed in terms of tetramethylsilane (TMS) and are presented in δ (ppm) using deuterated DMSO as solvent. The microanalyses for C, H and N were performed on Perkin-Elmer elemental analyzer. Analyses indicated by the symbols of the elements or functions were within ±0.4% of the theoretical value. All compounds were routinely checked by thin layer chromatography (TLC) using on ALUGRAM SIL G/UV254 pre-coated aluminium sheets with silica gel 60, 0.20 mm thick (Macherey-Nagel, Germany) and the spots were detected under UV light (254 nm).

**General procedure for the preparation of 4-aryl-3,4-dihydro[1,3,5]triazino[1,2-a]benzimidazole-2-amines:** Solution of equimolar amounts of 2-guanidinobenzimidazole **1**, corresponding benzaldehyde **2a-f** and few drops of piperidine in absolute ethanol, were refluxed for 40-60 minutes. After reaction mixture was cooled to the room temperature, the crude product was filtered off and recrystallized from ethanol to obtain products **3a-f**.

**4-(4-Methoxyphenyl)-3,4-dihydro[1,3,5]triazino[1,2-a]benzimidazole (3a):** Yield – 78%; mp 259-261°C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): νNH<sub>2</sub> – 3322, ~3200; νNH – 3102; νCH<sub>3</sub> – 2834, 2961; νAr – 1610, 1588, 1510; δCH<sub>3</sub> – 1394; νC-O – 1247, 1027; δAr – 832; δAr-bz – 740. Anal. calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O (C, H, N): Calculated (%): C, 65.52; H, 5.15; N, 23.88; Found (%): C, 65.31; H, 5.01; N, 23.76.

**4-(4-Fluorophenyl)-3,4-dihydro[1,3,5]triazino[1,2-a]benzimidazol-2-amine (3b):** Yield – 76%; mp 238-240°C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): νNH<sub>2</sub> – 3405, 3200; νN-H – 3121; νAr – 3071; νAr – 1648, 1606, 1510; δCH<sub>3</sub> – 1399; δAr – 840; δAr – 742. Anal. calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>5</sub> (C, H, N): Calculated

(%): C, 64.05; H, 4.30; N, 24.90; C, 63.98; H, 4.25; N, 24.75;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO)  $\delta$ : 8.25 (1H, br s, NH), 7.44 (2H, ddd,  $J = 7.2, J = 2.3$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.25 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.23 (2H, ddd,  $J = 7.2, J = 2.3$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.96 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.82 (1H, s,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.82 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.76 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.65 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ).

4-(4-Hydroxyphenyl)-3,4-dihydro[1,3,5]triazino[1,2-a]benzimidazol-2-amine (3c): Yield – 88%; mp > 300°C; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{OH}} - 3541$ ;  $\nu_{\text{NH}_2} - 3264, \sim 3200$ ;  $\nu_{\text{NH}} - 3098$ ;  $\nu_{\text{Ar}} - 1632, 1583, 1523$ ;  $\nu_{\text{C-O}} - 1278$ ;  $\delta_{\text{OH}} - 1141$ ;  $\delta_{\text{Ar}} - 840, 821$ ;  $\delta_{\text{Ar-bz}} - 726$ . Anal. calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$  (C, H, N): Calculated (%): C, 64.51; H, 4.69; N, 25.07; Found (%): C, 64.37; H, 4.62; N, 24.91.

4-(3-Methoxyphenyl)-3,4-dihydro[1,3,5]triazino[1,2-a]benzimidazol-2-amine (3d): Yield – 83%; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}_2} - 3439, 3318$ ;  $\nu_{\text{NH}} - 3242$ ;  $\nu_{\text{CH}_3} - 2834, 2957$ ;  $\nu_{\text{Ar}} - 1632, 1591, 1525$ ;  $\delta_{\text{CH}_3} - 1404$ ;  $\nu_{\text{C-O}} - 1252, 1043$ ;  $\delta_{\text{Ar}} - 704, 761$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{Ar-bz}} - 742$   $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$  (C, H, N): Calculated (%): C, 65.52; H, 5.15; N, 23.88; Found (%): C, 65.36; H, 5.10; N, 23.83.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO)  $\delta$ : 8.03 (1H, bs, NH), 7.30 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.23 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.96 – 6.90 (3H, m,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.86 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.80 (2H, dd,  $J = 6.4, 3.3$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.71 (1H, s,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.42 (2H, bs,  $\text{NH}_2$ ); 3.71 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ).

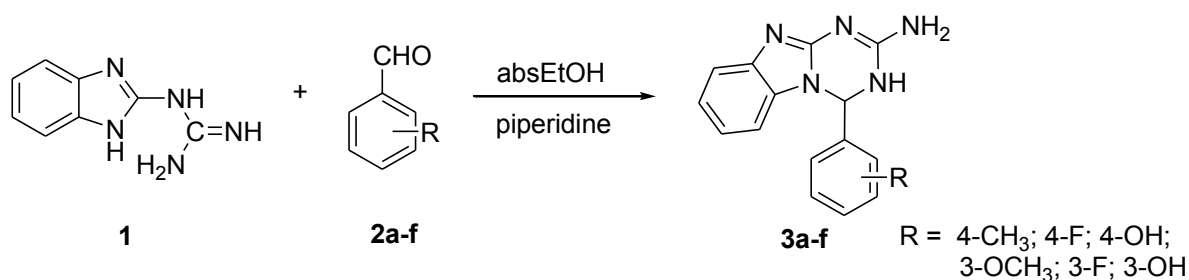
4-(3-Fluorophenyl)-3,4-dihydro[1,3,5]triazino[1,2-a]benzimidazol-2-amine (3e): Yield – 75%; mp 274–276 °C; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}_2} - 3332, 3224$ ;  $\nu_{\text{NH}} - 3142$ ;  $\nu_{\text{Ar}} - 1614, 1532, 1458$ ;  $\delta_{\text{Ar}} - 700, 760$ ;  $\delta_{\text{Ar-bz}} - 740$ . Anal. calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FN}_5$  (C, H, N): Calculated (%): C, 64.05; H, 4.30; N, 24.90; C, 63.92; H, 4.23; N, 24.82;  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 8.14 (1H, bs, NH), 7.44 (1H, td,  $J = 7.9, 2.3$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.24 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.19 (2H m,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.14 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.95 (1H, m,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ); 6.84 (2H, m,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ); 6.80 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ); 6.51 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ).

4-(3-Hydroxyphenyl)-3,4-dihydro[1,3,5]triazino[1,2-a]benzimidazol-2-amine (3f): Yield – 81%; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{OH}} - 3500$ ;  $\nu_{\text{NH}_2} - 3368, 3211$ ;  $\nu_{\text{Ar}} - 1618, 1530, 1461$ ;  $\nu_{\text{C-O}} - 1253$ ;  $\delta_{\text{OH}} - 1106$ ;  $\text{Ar} - 705, 776$ ;  $\delta_{\text{Ar-bz}} - 730$ . Anal. calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$  (C, H, N): Calculated (%): C, 64.51; H, 4.69; N, 25.07; Found (%): C, 64.40; H, 4.57; N, 24.89.

#### Anthelmintic evaluation assay

The bioassay previously reported by us [4] was used without modifications: encapsulated *Trichinella spiralis* muscle larvae, 100 specimens per 1 mL physiological solution were used; the triazinobenzimidazole derivatives tested were dissolved in DMSO and their concentration is shown in Table 1. The samples were incubated in thermostat at a temperature of 37 °C. Control microscopic observation for the viability of *Trichinella* larvae was performed after 24 and 48 hours.

**Results and discussion.** The target 4-aryl-3,4-dihydro[1,3,5]triazino[1,2-a]benzimidazole-2-amines **3a-f** were synthesized by cyclocondensation reaction between the 2-guanidinobenzimidazole **1** and benzaldehydes **2a-f** in absolute ethyl alcohol by using piperidine as a catalysts [8] (Scheme 1). The compounds prepared were purified by recrystallization and their chemical structures were confirmed by IR,  $^1\text{H}$  NMR spectral data.



Scheme 1. Reaction scheme for preparation of 4-aryl-3,4-dihydro[1,3,5]triazino[1,2-a]benzimidazole-2-amines **3a-f**.

All prepared 4-aryl-3,4-dihydro[1,3,5]triazino[1,2-a]benzimidazole-2-amines **3a-f** were tested for their antitrichinellosis activities against isolated *Trichinella spiralis* muscle larvae in the Department of Infectious diseases, Parasitology and Tropical medicine, Medical University, Plovdiv, Bulgaria.

The experimental results, summarized in Table 1, allowed the identification of compound **3f** as the most potent anthelmintic agent (56% efficacy at a concentration 50  $\mu\text{g/ml}$  after 24 hours).

Comparing of triazinobenzimidazoles **3a-f**, the rank order of anti-trichinellosis efficacy according to the nature of the substituent R is as follows:  $\text{OCH}_3 < \text{F} < \text{OH}$ . The derivatives **3c** and **3f** containing a hydroxyl group in the benzene nucleus ( $\text{R} = \text{OH}$ ) have more pronounced anthelmintic effect than the other compounds. Triazinobenzimidazoles with a substituent at position 3 of the benzene nucleus (**3d**, **3e** and **3f**) are more active than those containing the same substituent at position 4 (**3a**, **3b** and **3c**), e.g. **3f** ( $\text{R} = 3\text{-OH}$ ) is more active than **3c** ( $\text{R} = 4\text{-OH}$ ), **3e** ( $\text{R} = 3\text{-F}$ ) is more active than **3b** ( $\text{R} = 4\text{-F}$ ). The antinematodal bioassay *in vitro* showed that tested compounds exhibited higher activity than that of albendazole against *Trichinella spiralis* larvae.

Table 1. The *in vitro* anti-trichinellosis activity of the 4-aryl-3,4-dihydro[1,3,5]triazino[1,2-a]benzimidazole-2-amines **3a-f**.

Comp.	R	Concentration - 50 µg/ml		Concentration - 100 µg/ml	
		Efficacy after 24 h (%)	Efficacy after 48 h (%)	Efficacy after 24 h (%)	Efficacy after 48 h (%)
3a	4-OCH <sub>3</sub>	30.5	38.5	39.5	43.4
3b	4-F	40.2	52.4	42.9	58.8
3c	4-OH	48.6	55.8	60.4	60.5
3d	3-OCH <sub>3</sub>	36.7	55.5	44.0	58.7
3e	3-F	41.5	60.2	48.8	63.7
3f	3-OH	56.3	63.7	61.8	68.5
albendazole		11.4	14.8	14.9	15.1

**Conclusions.** 1,3,5-Triazino[1,2-a]benzimidazol-2-amines were prepared by „one pot“ synthesis. The compounds showed moderate *in vitro* activity against isolated *Trichinella spiralis* muscle larvae. The results of anthelmintic activity studies may serve as a basis for further planned synthesis of new anthelmintic benzimidazole compounds containing 1,3,5-triazine heterocycle.

**Acknowledgments.** This study was supported by Grants 11976 by NIS at the University of Chemical Technology and Metallurgy, Sofia, Bulgaria. I would also like to thank Dr. Dimitar Vutchev (Department of Infectious diseases, Parasitology and Tropical medicine, Medical University, Plovdiv, Bulgaria) for anthelmintic assays on *Trichinella spiralis* larvae.

## REFERENCES

1. W.C. Campbell (Ed.), *Trichinella and Trichinosis*, Plenum Press, USA and London, UK, 1983, 340-355.
2. L. X. Liu, P. F. Weller, *Antiparasitic Drugs*, N. Engl. J. Med., 334, 1996, 1178-1184.
3. L-F.V. Furtado, A-C. Passos de Paiva Bello, É.M.L. Rabelo, Benzimidazole resistance in helminths: From problem to diagnosis, *Acta Tropica*, 162, 2016, 95-102.
4. A. Ts. Mavrova, K. K. Anichina, D. I. Vutchev, J. A. Tsenov, M. S. Kondeva, M. K. Micheva. Synthesis and antitrichinellosis activity of some 2-substituted-[1,3]thiazolo[3,2-a]benzimidazol-3(2H)-ones, *Bioorg. and Med. Chem.*, 13, 2005, 5550-5559.
5. A. Ts. Mavrova, K.K. Anichina, D.I. Vutchev, J.A. Tsenov, P.S. Denkova, M.S. Kondeva, M.K. Micheva, Anthelmintic activity of some newly synthesized 5(6)-(un)substituted-1H-benzimidazol-2-ylthioacetyl piperazine derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 2006, 1-9.
6. M. Himaja, B. Sirisha, Moonjit Das, D. Munirajsekhar, Synthesis and anthelmintic activity studies of 1-substituted benzimidazole derivative, *J. Indian Chem. Soc.*, 92, 2015, 908-910.
7. A. Mavrova, K. Anichina, O.Izevbekhai, D. Vutchev, G. Popova-Daskalova, D. Yancheva, S. Stoyanov., New 1,3-disubstituted benzimidazol-2-ones as a promising scaffold for the antitrichinellosis agents development, *J. Chem. Technol. Metall.*, 56, 1, 2021, 3-9.
8. M. Hranjec, G. Pavlovic', G. Karminski-Zamola, Synthesis, crystal structure determination and antiproliferative activity of novel 2-amino-4-aryl-4,10-dihydro[1,3,5]triazino[1,2-a]benzimidazoles, *J. Mol. Struct.*, 1007, 2012, 242-251.

## LINEAR SEARCH ALGORITHM TO BE SOLVED BY PARAMETER LOOP

**Dashdemberel J.**, Master, Teacher, Mongolian National University of Education, School of Mathematics and Natural Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia

**Buren-Arvijikh D.**, Master, Teacher, Khovd University, School of Natural Sciences and Technology, Department of Information, Communication and Technology, Khovd, Mongolia

**DOI:** [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_conf/30122020/7350](https://doi.org/10.31435/rsglobal_conf/30122020/7350)

**Abstract.** There are common occasions for finding out required optional data or element from the given algebra of sets and any kind of systems when we are solving practical and informatics tasks. In order to solve these types of tasks or issues, students or researchers have to know about the methodologies for basic understanding which are called tasks for searching. This process is very important as for finding out basic understanding and methodologies, having detailed knowledge of algorithms and searching methods, although there are modern specific technologies and automatic programming systems.

When searching methods are programmed for informatics tasks, necessary abilities such as seeking essential or import of program language operators and making analysis in difference among characterful solving should be owned by students or specialists. Therefore, I set my purpose of thesis of organizing linear searching algorithms by the parameter loop of the programming language C during the discovering process of identifying differences, patterns, and internal core of linear searching methodologies.

**Keywords:** searching algorithm, linear searching, linear searching with potential barrier

In the framework of proposed goal:

- To research linear searching algorithms and discover their patterns/ stereotypes
- To solve linear searching algorithm by the way of using a parameter loop (using C language)

We consider that where is the data or element among given system? And that is why this kind of task is called searching task and it is often transferred into the task which directed to seek given data from massive elements. During the seeking process of solving, if there isn't any definition or information on necessary data, linear searching method is urgent and effective. There are two types of algorithms which are differed from their comparing numbers:

A task: to find out x-element from a-linear massive with given n-elements.

1. Linear search: Main idea of this task is to select every first element of massive (from very final element). After that selected element should be compared with data or given element. If the value of the selected element fixes in the value of giving element, the number of selected elements from massive should be saved at additional variable. In the end value of additional variable should be checked. [1.89]

### Version 1.1:

```
for (i=1; i<=n; i++) if (a[i]==x) k=i; /*to select from initial element, to save number of
element which was found out*/
if (k<=n) printf("seeking element on the position of %d",k); //to print result
else printf("Did not catch seeking/target element");
```

Weakness of this method:

- It continues searching process until it finishes to seek every element of massive; although given element or data is found out.
- If there are several given elements, it finds out the number of final (initial) elements. In order to stop the weakness or disadvantage of this, below condition is appeared after selected element or data was found out.

2. Linear searches with potential barrier: Main idea of this algorithm is to set out X element called as a barrier at 0 (n+1) position of massive. The main goal of this action is to simplify double condition which was written on repetition top slowing down the below execution of algorithm.

Otherwise, it is an opportunity to leave the only condition of ( $a[i] \neq x$ ), when the loop condition continues again from the initial (final) point of the massive as for placing the  $x$  element, which is being selected among the  $a$  massive, for the position of  $(n+1)$ . During this searching process, 0  $(n+1)$  value of  $i$  –index will take the opposite value then searching process will be stopped, if  $x$ - element was not found out from  $a$  - massive. Because ending condition of the loop is called “barrier” element, there is no need to control over an issue on whether it finishes checking all elements. After the loops checked the result of the value of  $i$  -index will be printed based on whether it’s value differs from an index value of “barrier” element. [1.90]

**Version 1.2:**

```
i=1; //to select the first element of the massive
while (i<=n && a[i]!=x) /*all element did not checked and if seeking element did not found out ,
to continue the searching process*/
i++; /*if seeking element was not selected, to change index due to select next element*/
if (i<=n) printf(“Seeking element on the position of %d ”,i); //print result
else printf(“seeking or target element/data was not caught”);
```

**Version 2:**

```
a[0]=x; //to establish “Barrier” by the way of placing  $x$ -element at the position of 0
i=n; /*because “barrier” element is placed on the initial point of massive элемент, searching
process can start from the final index of element due to searching direction from the beginning
point of massive to the ending index of element */
while (a[i] != x) // loop for keep searching
i --; //if seeking element or data was not found out, index should be changed for the purpose of
checking next element.
if (i != 0) printf(“target/seeking element on the position of %d”, i); //print result;
else printf(“target/seeking element was not found out”);
```

From this situation, following two patterns of loop can be observed:

Linear searching:

1. Useful for any kind of massive
2. Loop condition is combined condition
3. Execution of loop is SLOW
4. There is NO NEED for extra development.

Linear search with barrier:

1. Useful for any kind of massive
2. Loop condition is simple
3. Execution of loop is FAST
4. Extra development is NEEDED for placing “Barrier” element

There are several differences between two methods. Searching process needs loop with initial condition but these differences still exist upon both of them. But it is interesting that how to solve these algorithms by the way of using parameter loop.

Because loop in C language of programming contains itself a loop pattern with condition of beginning, there is full opportunity to solve these algorithms by the way of using parameter loop.

Version 1.1 When code is solved by the use of the parameter loop / cycle, it is allowed to be written by following form, in order to be improved. Therefore, let’s consider an operator.

- *Break operator: Break operator is used as an operator to check the condition or cause, and it is used in the corpus of implementing operator or used in the duplicate and loop operator. Break operator’s main duty is to separate execution of these operators and to transfer program coach into the next operator.*

Using break operator, two below weaknesses mentioned on version 1.1 will be disappearing and extra variable is not needed here as well.

**Version 3:**

```
for (i=1; i<=n; i++) if (a[ i ]==x) break; /*to select from the first element of massive, to stop loop when
seeking element was founded out*/
if (i<=n) printf(“target element is on the position of %d ”,i); //print result
else printf(“target element was not found out”);
```

Version 1.2 can be written by parameter loop.



#### Version 4:

```
i=1; //to select the first element of the massive
for ( ;i<=n && a[i]!=x; ) /*all element of massive was not checked and if target element is not
found out, searching will be continued*/
i++;/*if seeking element is not found out, index of the element will be changed for selection of
next element*/
if (i<=n) printf("seeking/target element is on the position of %d", i); //print results
else printf("selecting/target element was not found");
```

Pattern of parameter loop is used for this time but break operator-if (a[i]==x), which is mentioned before on version 3, is combined into the condition of parameter loop indeed.

Version 4 can be written down as follows and main point to focus is that parameter loop has potential to implement again only one operator behind itself and this one operator should be emptied.

#### Version 5:

```
for ( i=1;i<=n && a[i]!=x; i++) /*If (from the first element till the last one) –all of the elements is
not checked and target data/element is not found out, searching process will be continued*/
; //empty operator
if (i<=n) printf("target element is on the position of %d", i); //print result
else printf("target/seeking element was not found out");
```

- Empty operator: do not do any action and sets for only (;).

Parameter loop has a duty of executing an empty operator and ending loop process based on loop condition. Therefore, version 2 or linear searching with barrier can be written down as follows.

#### Version 6:

```
a[0]=x; //to establish x element as a "barrier" on the position of the 0
i=n; /* because "barrier" element is placed on the initial point of massive элемент, searching
process can start from the final index of element due to searching direction from the beginning
point of massive to the ending index of element */
for(;a[i] != x; ) // loop for keep searching
i--; //to change index of the element if target element is not found out
if (i != 0) printf("seeking/target element on the position of %d", i); //print result
else printf("seeking/target element was not found out");
```

If the first element selection and change loop for the index are involved in this algorithm.

```
a[0]=x; for (i=n; a[i]!=x; i--);
if (i != 0) printf("target/seeking element on the position of %d", i);
else printf("target/seeking element was not found out");
```

Or

```
for (a[0]=x, i=n; a[i--]!=x; );
if (i >= 0) printf("target/seeking element on the position of %d", i);
else printf("target/seeking element was not found out");
```

This kind of typing can be brief comparing to other types of algorithms.

**Conclusions.** Researching the linear search algorithm enable opportunities to observe the differences between them, to solve the task fully by the way of using parameter loop, and to extend own abilities or understanding as for using many variables and different methods as well as these all opportunities can provide accurate task solution and deep understanding of using an algorithm.

## REFERENCES

1. Д.Цэдэвсүрэн, Ц.Хатанхангай, Л.Чойжоованчиг "Мэдээлэл зүйн практикум Turbo Pascal 7.0". – УБ, 1999
2. Р.Минжирмаа. "Параметрт давталтын харьцуулалт", "Баруун монгол, түүний хил залгаа нутгийн ард түмний соёл, байгалийн нөөц" олон улсын X хурал. Ховд., 2011

**Proceedings of the  
XXIV International Scientific and Practical  
Conference  
International Trends in Science and Technology**

*(December 30, 2020, Warsaw, Poland)*

MULTIDISCIPLINARY SCIENTIFIC EDITION

Indexed by:



Passed for printing 25.12.2020. Appearance 30.12.2020.

Typeface Times New Roman.

Circulation 300 copies.

RS Global S. z O.O., Warsaw, Poland, 2020