

DOI: 10.26693/jmbs04.06.245

УДК 616.31–089:616.8–008.615] – 078.73

Мокрик О. Я.

ДОСЛІДЖЕННЯ НЕЙРОГУМОРАЛЬНИХ МАРКЕРІВ АНТИСТРЕСОРНОГО ЗАХИСТУ У СТОМАТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ПЕРЕД ХІРУРГІЧНИМИ ВТРУЧАННЯМИ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

zahn2008@ukr.net

Хірургічні втручання в щелепно–лицевій ділянці у більшості випадків супроводжуються появою стресорних реакцій. ГАМК–ергічна та опіатна системи відіграють ключову роль у розвитку психоемоційного стресу, в механізмах контролю болю. Однак на даний час залишаються ще недостатньо вивченими зміни цих біохімічних показників крові при хірургічному стресі у стоматологічних хворих у залежності від їх індивідуально–типологічних особливостей.

Мета роботи – дослідити в крові експресію нейрогуморальних маркерів антистресорного захисту (гамма–аміномасляної кислоти, β –ендорфінів, лей–енкефалінів) у стоматологічних хворих із різними індивідуально–типологічними особливостями перед хірургічними втручаннями.

Клінічні спостереження та лабораторні дослідження були проведені перед операційними втручаннями у 98 хірургічних стоматологічних хворих молодого та середнього віку. В них виявляли типи темпераменту та рівень нейротизму за методикою Г. Айзенка, психоемоційний стан визначали за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії (HADS). Больову чутливість у пацієнтів вивчали шляхом електростимуляції підборідного нерва. В крові досліджували рівень гамма–аміномасляної кислоти, концентрацію β –ендорфінів і лей–енкефалінів. Результати дослідження обробляли статистично.

Виявлено певну закономірність та відповідний взаємозв'язок між динамікою вмісту у крові біохімічних маркерів антистресорного захисту у пацієнтів при психоемоційному стресі, їхніми показниками нейротизму та типами больової перцепції. Зокрема, в осіб із високими порогоми больової чутливості та больової толерантності виявлено низький рівень нейротизму. У флегматиків перед початком операційних втручань спостерігалось статистично значуще зростання в крові гамма–аміномасляної кислоти ($p < 0,05$) та лей–енкефалінів ($p < 0,01$), а у сангвініків – статистично значуще зростання в крові β –ендорфінів ($p < 0,05$) та лей–енкефалінів

($p < 0,05$). Пацієнти, які мали низькі пороги чутливості до болю (1 тип больової перцепції), були емоційно лабільними – із високими рівнями нейротизму та реактивної тривожності. В умовах розвитку хірургічного стресу в них виявлено незадовільну динаміку зростання в крові всіх досліджуваних біохімічних маркерів антистресорного захисту ($p > 0,05$).

Вираженість клінічних проявів психоемоційного стресу (реактивна тривожність, депресивні розлади) у стоматологічних хворих перед операційними втручаннями залежить від наявного в них рівня нейротизму. В умовах психоемоційного стресу динаміка вмісту в крові нейрогуморальних маркерів антистресорного захисту (гамма–аміномасляної кислоти, β –ендорфінів, лей–енкефалінів) відрізняється у хворих із різними індивідуально–типологічними особливостями й тісно корелює із їх типами больової перцепції.

Ключові слова: гамма–аміномасляна кислота, ендогенні опіати, больова чутливість, темперамент, нейротизм.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана відповідно до плану науково–дослідної роботи кафедри хірургічної стоматології та щелепно–лицевої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Пошук, впровадження і шляхи удосконалення методів діагностики та лікування запальних, травматичних процесів, дефектів та деформацій ЩЛД», № державної реєстрації 0115U000046, шифр 10.01.001.15.

Вступ. Хірургічні втручання в щелепно – ликовій ділянці у більшості випадків супроводжуються появою стресорних реакцій [1–7]. Серед факторів, що визначають їх розвиток, виділяють психоемоційне напруження (страх, боязнь, реактивна тривожність), пошкодження тканин, біль, нейроендокринні порушення [8–10]. Встановлено, що поява психоемоційного стресу впливає на рівень больової чутливості у хворих [11–14]. Показник больової чутливості людини є генетично зумовлений, інтегративний

критерій, якісно характеризуючий і кількісно відображаючий ступінь індивідуальної реактивності організму до різних екзогенних впливів, специфіку організації гомеостазу організму [15–17]. Виявлено індивідуальні відмінності у сприйнятті болю пацієнтами в залежності від типу їх темпераменту, рівня нейротизму, гендерної приналежності [18–22]. Стан больової перцепції людини є результатом динамічного балансу активностей ноцицептивної й антиноцицептивної систем (АНС), які взаємодіють між собою й мають тісні анатомо–функціональні і нейрохімічні зв'язки. АНС–ендогенна система контролю і регуляції больової чутливості є багатоконпонентною й формується на різних рівнях ЦНС, складається з ГАМК–ергічної, опіоїдергічної, моноамінергічної (дофамін, серотонін) систем [23–25]. ГАМК–ергічна та ендогенна опіатна системи відіграють ключову роль у розвитку стресу, емоційних реакціях, в механізмах контролю болю [26–29]. Однак досі ще недостатньо вивчено як змінюється вміст у крові цих біохімічних показників при хірургічному стресі у стоматологічних хворих в залежності від їх індивідуально–типологічних особливостей (типу темпераменту, рівня невротизму, чутливості до болю), не з'ясовано який існує між ними зв'язок.

Мета дослідження – дослідити в крові експресію нейрогуморальних маркерів антистресорного захисту (гамма–аміномасляної кислоти, β –ендорфінів, лей–енкефалінів) у стоматологічних хворих із різними індивідуально–типологічними особливостями перед хірургічними втручаннями.

Матеріал і методи дослідження. Клінічні спостереження та лабораторні дослідження були проведені у 98 хірургічних стоматологічних хворих: 37 жінок і 61 чоловіків молодого та середнього віку (від 25 до 60 років, згідно з новою класифікацією ВООЗ), які були госпіталізовані в плановому порядку у відділення щелепно–лицевої хірургії Львівської обласної клінічної лікарні для проведення під місцевою потенційованою анестезією операцій атипичного видалення ретенуваних нижніх третіх молярів, видалення радикальних кіст великих розмірів (діаметром більше 3 см), гайморотомій, секвестрکتотомій, видалення мігруючих гранульом та доброякісних новоутворів (фібром, ліпом, атером) м'яких тканин обличчя. Типи темпераменту та рівень нейротизму у пацієнтів оцінювався шляхом їх тестування за методикою Г. Айзенка [30], де: 0–7 балів – низький рівень нейротизму, 8–11 – помірний нейротизм, 12–18 – високий рівень нейротизму, 19–24 – вкрай виражений нейротизм. Рівень тривоги визначали за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії (HADS) [31], де: 0–7 балів – норма, 8–10 балів – субклінічно виражені симптоми, більше 11 балів – клінічно виражені симптоми. Нейрофункціо-

нальні дослідження проводили на двоканальному електроміографі M–TEST (Україна). Больову чутливість у пацієнтів вивчали шляхом електростимуляції підборідного нерва. Визначали наступні показники: поріг больової чутливості (ПБЧ) – найменша інтенсивність електричної стимуляції, яку пацієнти сприймають як больове відчуття, поріг больової толерантності (ПБТ) – найвища інтенсивність больового впливу, який суб'єкт здатний терпіти (показник характеризує емоційний стан, вольові якості людини) та діапазон больової чутливості (ДБЧ) – інтервал між порогом больової чутливості та толерантністю до болю. Діапазон больової чутливості визначає ступінь активації й швидкість мобілізації антиноцицептивної системи на різних рівнях (тригемінальний комплекс, підкіркові структури головного мозку, кора головного мозку) у відповідь на електричні стимули, досягаючи ПБТ. Перераховані показники специфічні для реакції людини й відображають не тільки больову чутливість, але й силу активного гальмування відповідних підкіркових та кіркових центрів головного мозку, з якими пов'язана витривалість до болю (ПБТ). За результатами алгометрії хворих розподіляли за типом їх больової перцепції згідно з класифікацією А.К. Сангайло [32]. Зокрема, до першого типу належать пацієнти, в яких спостерігається низький поріг больової чутливості, поріг больової толерантності (ПБТ) настає швидко після ПБЧ, а діапазон больової чутливості (ДБЧ) – короткий; до другого типу входять хворі із також низьким ПБЧ, але мають високу больову толерантність і тому значний діапазон больової чутливості; до третього типу зараховують осіб із високим ПБЧ, однак біль, що виникає, вони тяжко переносять, ДБЧ – короткий; до четвертого типу входять пацієнти із високими ПБЧ і ПБТ й відповідно значним діапазоном больової чутливості.

Рівень ГАМК в крові досліджували модифікованим методом визначення за флуоресценцією продуктів, що утворюються в реакції з офталевим альдегідом [33, 34]. Для цього використано флуоресцентний спектрофотометр HITACHI MPF–4 (Японія). Концентрацію β –ендорфінів і лей–енкефалінів у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням реактивів компанії Peninsula Laboratories і Phoenix Pharmaceuticals, Inc. (США). Забір крові у хворих для лабораторних досліджень проводили на етапі їх госпіталізації та за годину до початку в них операцій, перед введенням фармакологічних препаратів для премедикації.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією

(1964–2013 pp.), ICH GCP (1996 p.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 p.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p., № 944 від 14.12.2009 p., № 616 від 03.08.2012 p. Отримано позитивний висновок комісії з біоетики ЛНМУ імені Данила Галицького (витяг з протоколу № 10 від 15.12.2014 p.) з приводу застосування даних методів. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням t-критерію Стюдента методів варіаційної статистики (за допомогою комп'ютерної програми «Statistica 8»). З метою виявлення вірогідності та сили кореляційних зв'язків визначали коефіцієнт кореляції Пірсона χ^2 .

Результати дослідження. Серед екстравертів високий рівень нейротизму ($16,5 \pm 2,4$ бали) виявлено у 12 пацієнтів (типові холерики), середній рівень ($9,7 \pm 1,8$ бали) – у 34 осіб, серед них зустрічались слабо виражені холерики і сангвініки (табл. 1). Низький рівень нейротизму ($5,9 \pm 1,4$ бали) спостерігався тільки у яскраво виражених сангвініків (22 чоловіка). Серед екстравертів виявлено статистичну значимість відмінностей в розподілі частоти показників рівня нейротизму – $\chi^2 = 25,865$, $p < 0,001$. Результати психологічного тестування інтровертів показали, що у типових меланхоліків (10 хворих) встановлено високий рівень нейротизму ($17,1 \pm 1,9$ бали), у 8 осіб (слабо виражених меланхоліків) – середній рівень ($10,3 \pm 1,6$ бали). Водночас серед флегматиків переважали особи із низьким рівнем нейротизму (8 чоловік) – $\chi^2 = 13,714$, $p < 0,001$ (табл. 1). Перед початком операційного втручання у всіх хворих із високим рівнем нейротизму, незалежно від їх типу темпераменту, з'являлись клінічно виражені симптоми тривожності ($12,9 \pm 1,8$ бали за шкалою HADS). На тлі появи передопераційного психоемоційного стресу у 10 інтровертів (типових меланхоліків) крім того діагностовано субклінічні прояви депресії – за шкалою HADS $9,3 \pm 1,4$ бали. У 22 сангвініків із низьким рівнем нейротизму реактивна тривога проявлялась субклінічно ($10,2 \pm 1,6$ бали за шкалою HADS), а у 15 осіб із середнім рівнем нейротизму – клінічно виражені прояви. У більшості флегматиків перед початком хірургічного втручання з'явилось лише незначне психоемоційне напруження (рівень тривоги – $8,6 \pm 1,5$ бали за шкалою HADS).

Серед обстежуваних пацієнтів із різним типом темпераменту найвищий вміст ГАМК в плазмі крові

Таблиця 1 – Рівень нейротизму у хворих із різними типами темпераменту

Тип темпераменту	Рівень нейротизму			Коефіцієнт кореляції Пірсона (χ^2) Pearson Chi-square test
	Високий рівень нейротизму	Середній рівень нейротизму	Низький рівень нейротизму	
Холерики (n – 29)	12	17	Не виявлено	$\chi^2 = 25.865$ $p < 0,001$
Сангвініки (n – 37)	Не виявлено	15	22	
Меланхоліки (n – 18)	10	8	Не виявлено	$\chi^2 = 13.714$ $p < 0,001$
Флегматики (n – 14)	Не виявлено	6	8	

Примітка: Порівнювали частоту випадків наявності у хворих низького рівня нейротизму з випадками, коли пацієнти мали середній та високий рівні нейротизму.

виявлено у флегматиків із низьким рівнем нейротизму (рис. 1). В таких хворих на момент їх госпіталізації концентрація цього гальмівного нейромедіатора у крові становила $19,6 \pm 1,4$ мкг/мл. У 6 слабо виражених флегматиків, які мали середній рівень нейротизму, діагностовано менший його вміст в крові – $18,5 \pm 1,2$ мкг/мл, але різниця була статистично не значима ($p_1 = 0,567296$) у порівнянні із показниками у яскраво виражених флегматиків. Перед початком хірургічних втручань, на тлі помірно вираженого психоемоційного стресу (субклінічні прояви тривоги за шкалою HADS), у флегматиків із низьким рівнем нейротизму статистично вірогідно зростала концентрація в крові ГАМК – до $24,1 \pm 1,5$ мкг/мл, $p_2 = 0,047085$, а у слабо виражених флегматиків спостерігалась тенденція до зростання в крові цієї біохімічної речовини – до $21,9 \pm 1,3$ мкг/мл, $p_2 = 0,088717$. При дослідженні крові, взятої у меланхоліків із різним рівнем нейротизму, на етапі їх госпіталізації та перед початком

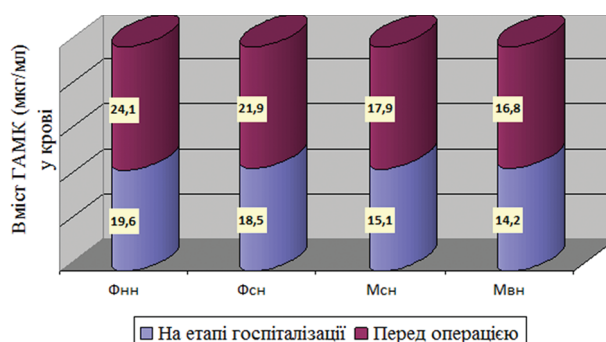


Рис. 1. Вміст гамма-аміномасляної кислоти в плазмі крові пацієнтів інтровертів із різним рівнем нейротизму

Примітка: Фнн – флегматики із низьким рівнем нейротизму, Фсн – флегматики із середнім рівнем нейротизму, Мсн – меланхоліки із середнім рівнем нейротизму, Мвн – меланхоліки із високим рівнем нейротизму.

операційних втручань виявлено статистично вірогідно нижчий ($p < 0,05$) вміст ГАМК у порівнянні із відповідними показниками у флегматиків (рис. 1).

Виявлено суттєву різницю концентрацій β – ендорфінів та лейцин–енкефалінів у пацієнтів інтровертів залежно від їх рівня нейротизму. При відсутності психоемоційного стресу найвищий рівень лей–енкефалінів діагностовано у крові яскраво виражених флегматиків – $155,1 \pm 4,7$ пг/мл, а β – ендорфінів у слабо виражених флегматиків – $13,15 \pm 1,3$ пг/мл, $p_1 = 0,855522$ (табл. 2). У типових флегматиків при появі реактивної тривожності статистично вірогідно зростає вміст у крові лей–енкефалінів до $172,6 \pm 6,2$ пг/мл, $p_2 = 0,042460$ та спостерігалась лише тенденція ($p_2 = 0,086987$) до зростання вмісту β – ендорфінів у крові – $16,84 \pm 1,6$ пг/мл. У всіх меланхоліків не залежно від їх психоемоційного стану був статистично вірогідно нижчий рівень ендогенних опіатів у крові у порівнянні із флегматиками. Цю відмінність нами виявлено вже на етапі їх госпіталізації. Зокрема, в осіб із високим рівнем нейротизму: β –ендорфіни у крові – $7,84 \pm 1,6$ пг/мл, $p_1 = 0,027009$; лей–енкефаліни – $106,3 \pm 5,4$ пг/мл, $p_1 < 0,001$ (табл. 2).

Дослідження гамма–аміномасляної кислоти в плазмі крові пацієнтів екстравертів показали суттєві відмінності ($p_1 = 0,018220$) вмісту цієї речовини в яскраво виражених холериків ($12,4 \pm 1,6$ мкг/мл) від типових сангвініків ($17,7 \pm 1,4$ мкг/мл). При відсутності стресових проявів статистично недостовірно ($p_1 = 0,327002$) відрізнялася концентрація ГАМК в крові сангвініків із середнім рівнем нейротизму ($15,8 \pm 1,3$ мкг/мл) від показників цього антистресорного маркера в осіб із аналогічним темпераментом, але низьким рівнем нейротизму (рис. 2). При появі

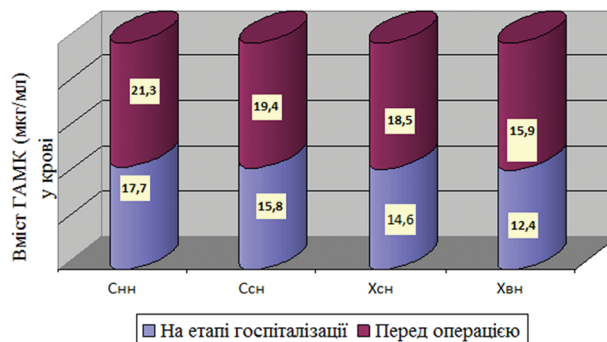


Рис. 2. Вміст гамма–аміномасляної кислоти в плазмі крові пацієнтів екстравертів із різним рівнем нейротизму

Примітки: Снн – сангвініки із низьким рівнем нейротизму, Ссн – сангвініки із середнім рівнем нейротизму, Хсн – холерики із середнім рівнем нейротизму, Хвн – холерики із високим рівнем нейротизму.

перед початком операцій психоемоційного стресу у сангвініків із низьким рівнем нейротизму (22 особи) статистично не значимо ($p_2 = 0,086811$) зростає вміст в крові цього гальмівного нейромедіатора ($21,3 \pm 1,5$ мкг/мл), а із середнім рівнем нейротизму (15 осіб) до $19,4 \pm 1,6$ мкг/мл, $p_2 = 0,092136$. В типових холериків на всіх етапах біохімічного дослідження концентрація ГАМК в крові була статистично значуще нижчою від сангвініків ($p_1 = 0,018220$). Поява у всіх холериків виражених клінічних проявів психоемоційного стресу супроводжувалась зростанням в крові ГАМК до $15,9 \pm 1,7$ мкг/мл, яке було статистично не значимим ($p_2 = 0,148696$), результати цього дослідження подано на **рисунку 2**.

У сангвініків із низьким рівнем нейротизму статистично вірогідно зростала концентрація β – ендорфінів до $23,18 \pm 1,7$ пг/мл, $p_2 = 0,025046$ та

Таблиця 2 – Вміст ендогенних опіатів в крові пацієнтів інтровертів із різним рівнем нейротизму

Тип темпераменту та рівень нейротизму		Рівень β – ендорфінів у крові (пг/мл)		Рівень лей–енкефалінів у крові (пг/мл)	
		На етапі госпіталізації	Перед початком операції	На етапі госпіталізації	Перед початком операції
Меланхоліки (n – 18)	високий рівень нейротизму (n – 10)	$7,84 \pm 1,6$ $*P_1 = 0,027009$	$10,12 \pm 1,5$ $**p_2 = 0,309336$	$106,3 \pm 5,4$ $*P_1 < 0,001$	$121,9 \pm 7,2$ $**p_2 = 0,096425$
	середній рівень нейротизму (n – 8)	$9,32 \pm 1,4$ $P_1 = 0,093736$	$12,63 \pm 1,7$ $P_2 = 0,176544$	$119,8 \pm 6,2$ $P_1 = 0,001079$	$135,2 \pm 4,1$ $P_2 = 0,077008$
Флегматики (n – 14)	середній рівень нейротизму (n – 6)	$13,15 \pm 1,3$ $P_1 = 0,855522$	$15,95 \pm 1,4$ $P_2 = 0,176805$	$141,2 \pm 5,1$ $P_1 = 0,079993$	$154,6 \pm 3,9$ $P_2 = 0,066491$
	низький рівень нейротизму (n – 8)	$12,78 \pm 1,5$	$16,84 \pm 1,6$ $P_2 = 0,086987$	$155,1 \pm 4,7$	$172,6 \pm 6,2$ $P_2 = 0,042460$

Примітки: * p_1 – порівнювали дані в групах, отримані на етапі госпіталізації хворих, із відповідними показниками у флегматиків із низьким рівнем нейротизму; ** p_2 – порівнювали дані в групах, отримані перед початком операції із показниками, виявленими на етапі госпіталізації хворих.

лей–енкефалінів до 167,5±8,4 пг/мл, $p_2=0,042231$. Динаміка зростання нейропептидів в крові холериків та сангвініків із середніми рівнями нейротизму в умовах психоемоційного стресу була подібною, статистично значимою ($p_2 = 0,039721$ та $p_2 = 0,048787$ відповідно), мало різнились показники вмісту у крові лей–енкефалінів – 134,7±4,3 пг/мл

були у холериків та 139,2±5,1 пг/мл – у сангвініків (табл. 3). У холериків із високим рівнем нейротизму на тлі вираженої психоемоційної напруги спостерігалась лише тенденція до зростання в крові ендорфінів: β – ендорфінів – 16,74 ±2,2 пг/мл, $p_2 = 0,069361$; лей–енкефалінів – 120,3±5,9 пг/мл, $p_2 = 0,065650$.

Таблиця 3 – Вміст ендорфінів в крові пацієнтів екстравертів із різним рівнем нейротизму

Тип темпераменту та рівень нейротизму		Рівень β – ендорфінів у крові (пг/мл)		Рівень лей–енкефалінів в крові (пг/мл)	
		На етапі госпіталізації	Перед початком операції	На етапі госпіталізації	Перед початком операції
Холерики (n – 29)	високий рівень нейротизму (n – 12)	11,23±1,8 $p_1=0.028335$	16,74 ±2,2 $p_2=0.069361$	105,7±4,5 $p_1 = 0.004349$	120,3±5,9 $p_2= 0.065650$
	середній рівень нейротизму (n – 17)	15,45±1,7 $p_1=0.484721$	21,59±2,3 $p_2=0.039744$	118,5±6,2 $p_1 = 0.089344$	134,7±4,3 $p_2=0.039721$
Сангвініки (n – 37)	середній рівень нейротизму (n – 15)	16,31±1,5 $p_1=0.700207$	22,67±1,8 $p_2=0.011427$	125,3±4,4 $p_1= 0.220314$	139,2±5,1 $p_2= 0.048787$
	низький рівень нейротизму (n – 22)	17,25±1,9	23,18±1,7 $p_2 = 0.025046$	138,6±9,7	167,5±8,4 $p_2=0.042231$

Примітки: p_1 – порівнювали дані в групах, отримані на етапі госпіталізації хворих, із відповідними показниками у сангвініків із низьким рівнем нейротизму; p_2 – порівнювали дані в групі, отримані перед початком операції із показниками, виявленими на етапі госпіталізації хворих.

Проаналізувавши динаміку вмісту у крові біохімічних маркерів антистресорного захисту при психоемоційному стресі у пацієнтів, співставивши з їхніми показниками нейротизму та типами больової перцепції, нами виявлено, що існує певна закономірність та відповідний взаємозв'язок між вказаними факторами. Зокрема, пацієнти, які мали низькі порогові чутливості до болю (1 тип больової перцепції), були емоційно лабільними – із високими рівнями нейротизму та реактивної тривожності (яскраво виражені меланхоліки й холерики). В умовах розвитку хірургічного стресу в них виявлено незадовільну динаміку зростання в крові всіх досліджуваних нейрогуморальних маркерів антистресорного захисту ($p_2 > 0,05$). У пацієнтів (сангвініків та холериків із середнім рівнем нейротизму), в яких діагностовано низькі порогові больової чутливості й великі ДБЧ (2 тип больової перцепції), в стресових умовах в крові статистично вірогідно збільшувався рівень β – ендорфінів ($p_2=0,011427$ та $p_2=0,039744$) та лей–енкефалінів ($p_2=0,048787$ та $p_2=0,039721$), що є проявами на нейрофізіологічному та біохімічно-

му рівнях стрес–індукованої анальгезії. Простежується тісний кореляційний зв'язок між вказаними факторами – $\chi^2 = 19,289$, $p < 0,001$ (табл. 4). Всі пацієнти із 3 типом больової перцепції були інтровертами (слабо виражені флегматики та меланхоліки). При відсутності впливу на психіку таких хворих стресогенного чинника (на етапі їх госпіталізації) в їх крові діагностували порівняно високий вміст ГАМК та лей–енкефалінів, однак при виникненні психоемоційного стресу, появи реактивної тривожності (за шкалою HADS – 12,6±1,8 бали) в них не було виявлено статистично значимого

Таблиця 4 – Взаємозв'язки між типами больової перцепції та різними проявами динаміки зростання вмісту в крові маркерів антистресорного захисту у хворих при психоемоційному стресі

Тип больової перцепції за А.К. Сангайло	Статистично значуще зростання в крові маркерів антистресорного захисту		Коефіцієнт кореляції Пірсона (χ^2) p
	Зростання в крові рівня ГАМК та лей–енкефалінів (кількість випадків, типи темпераменту)	Зростання в крові рівня β – ендорфінів та лей–енкефалінів (кількість випадків, типи темпераменту)	
2 тип больової перцепції	відсутність випадків	32 випадки (17 холериків, 15 сангвініків)	$\chi^2 = 19,289$ $p < 0,001$
4 тип больової перцепції	14 випадків (8 флегматиків, 6 сангвініків)	16 випадків (сангвініки)	

($p_2 > 0,05$) зростання в крові ГАМК та ендogenous опіатів. В осіб із високими порогами больової чутливості та больової толерантності (4 тип больової перцепції) був низьким рівень нейротизму. Перед початком операційних втручань на тлі субклінічних проявів реактивної тривожності у крові флегматиків спостерігалось статистично значущі зростання ГАМК ($p_2 < 0,05$) та лей-енкефалінів ($p_2 < 0,01$), а у сангвініків – статистично значущі зростання в крові β – ендорфінів ($p_2 < 0,05$) та лей-енкефалінів ($p_2 < 0,05$).

Обговорення отриманих результатів. Отримані нами результати психологічних, нейрофункціональних та лабораторних досліджень стоматологічних хворих доповнюють дані фахової літератури. Науковими дослідженнями підтверджено вплив ендogenous опіатів на формування темпераменту людини. Високий вміст лей-енкефалінів в організмі осіб із флегматичним типом темпераменту пояснюється найдовшим періодом напіврозпаду цього нейромедіатора в крові, внаслідок низької активності енкефаліндеградуючих ферментів [35]. Існують індивідуальні відмінності в реакції зв'язування ендogenous опіатів із опіатними рецепторами, а також їх щільністю розташування у відповідних центрах головного мозку, що проявляється в характері темпераменту й емоційних реакціях при стресі [36, 37]. Тривалість напівжиття лей-енкефалінів в плазмі крові дорослих людей позитивно корелює з рівнем особистісної тривожності, яка визначалася за тестом Спілбергера, і негативно корелює з показником «екстравертність», що визначався за тестом Айзенка [38]. Експресія мРНК енкефалінів в головному мозку та крові тісно пов'язана зі стійкістю або вразливістю людини до хронічного стресу в соціальних умовах. Зростання вмісту енкефалінів в організмі може сприяти покращенню адаптації поведінкових реакцій індивідуумів при хронічному психоемоційному стресі [39, 40]. В умовах експерименту виявлено, що тварини з ендogenous дефіцитом енкефалінів є більш чутливими до післятравматичних аверсивних стимулів й мають виражену тривогу й депресивні симптоми, що супроводжують післятравматичні стресові розлади [41]. Залежно від

характеру, тривалості та інтенсивності, стрес може чинити двонаправлений модулюючий вплив на біль – або зменшувати біль (стрес-індукована анальгезія), або посилювати його (викликана стресом гіперальгезія). Виявлено, що процес модуляції болю здійснюється не лише відповідними структурами в головному мозку, але й реалізується на спінальному рівні [42–44]. Значну роль у розвитку гіперальгезії, спричиненої стресом, відіграє ГАМК, яка на різних рівнях ЦНС бере участь в модуляції болю [44]. В центральній нервовій системі бета-ендорфіни зв'язують μ -опіатні рецептори й проявляють свою анальгетичну дію, однак пригнічують вивільнення ГАМК й стимулюють продукцію дофаміну [45]. Спираючись на власні дані біохімічних досліджень, можемо констатувати, що у емоційно стійких до болю (із високими порогами больової толерантності) пацієнтів при гострому психоемоційному стресі можуть відбуватися два статистично значимих типи нейро-гуморальних процесів у крові: одночасне зростання β – ендорфінів та лей-енкефалінів – характерні для екстравертів та одночасне зростання в крові ГАМК та лей-енкефалінів – властиві інтровертам.

Висновки. Вираженість клінічних проявів психоемоційного стресу (реактивна тривожність, депресивні розлади) у стоматологічних хворих перед операційними втручаннями залежить від наявних в них рівнів нейротизму. В умовах психоемоційного стресу динаміка вмісту в крові нейрогуморальних маркерів антистресорного захисту (гамма-аміномасляної кислоти, β -ендорфінів, лей-енкефалінів) відрізняється у хворих із різними індивідуально-типологічними особливостями й тісно корелює із їх типами больової перцепції.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати дослідження в крові нейрогуморальних маркерів антистресорного захисту (гамма-аміномасляної кислоти, β -ендорфінів, лей-енкефалінів) дають підґрунтя для вдосконалення схем медикаментозної підготовки (премедикації) до операцій стоматологічних хворих із врахуванням їх індивідуально-типологічних особливостей.

References

1. Liau FL, Kok SH, Lee JJ, Kuo RC, Hwang CR, Yang PJ, et al. Cardiovascular influence of dental anxiety during local anesthesia for tooth extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008 Jan; 105(1): 16-26. PMID: 17656135. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.03.015
2. Sirin Y, Yucel B, Firat D, Husseinova-Sen S. Assessment of dental fear and anxiety levels in eating disorder patients undergoing minor oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Aug; 69(8): 2078-85. PMID: 21496999. doi: 10.1016/j.joms.2010.12.050
3. Pani ShCh, AlGarni B, AlZain LM, AlQahtani NS. Assessment of the Impact of Stress and Anxiety on Pain Perception in Patients Undergoing Surgery for Placement of their First Dental Implant. *OHDM.* 2014 June; 13(2): 464-8.
4. Mufti N, Mufti S, Mufti Kh. Stress and Anxiety in Patients undergoing Dental Extraction. *International Journal Oral Care Res.* 2017; 5(1): 75-7. doi: 10.5005/jp-journals-10051-0087

5. Gadve VR, Shenoi R, Vats V, Shrivastava A. Evaluation of anxiety, pain, and hemodynamic changes during surgical removal of lower third molar under local anesthesia. *Ann Maxillofac Surg.* 2018; 8: 247-53. PMID: 30693240. PMCID: PMC6327800. doi: 10.4103/ams.ams_216_18
6. Sharma A, Pant R, Priyadarshi S, Agarwal N, Tripathi S, Chaudhary M. Cardiovascular Changes Due to Dental Anxiety During Local Anesthesia Injection for Extraction. *J Maxillofac Oral Surg.* 2019 Mar; 18(1): 80-7. PMID: 30728697. doi: 10.1007/s12663-018-1085-4
7. Tarazona-Álvarez P, Pellicer-Chover H, Tarazona-Álvarez B, Peñarrocha-Oltra D, Peñarrocha-Diago M. Hemodynamic variations and anxiety during the surgical extraction of impacted lower third molars. *J Clin Exp Dent.* 2019 Jan 1; 11(1): e27-e32. PMID: 30697391. PMCID: PMC6343986. doi: 10.4317/jced.55294
8. Pêgo JM, Sousa JC, Almeida OF, Sousa N. Stress and the neuroendocrinology of anxiety disorders. *Curr Top Behav Neurosci.* 2010; 2: 97-117. PMID: 21309108. doi: 10.1007/7854_2009_13
9. Astramskaitė I, Poškevičius L, Juodžbalys G. Factors determining tooth extraction anxiety and fear in adult dental patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Dec; 45(12): 1630-43. PMID: 27436789. doi: 10.1016/j.ijom.2016.06.019
10. Lyu J, Voegelé B, Nadeau R, Born D, Tu H. Evaluation of stress and well-being of oral and maxillofacial surgery residents. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2017 March; 46(1): 370-1. doi: 10.1016/j.ijom.2017.02.1246
11. Wilson TD, McNeil DW, Kyle BN, Weaver BD, Graves RW. Effects of conscious sedation on patient recall of anxiety and pain after oral surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014 Mar; 117(3): 277-82. PMID: 24528789. doi: 10.1016/j.oooo.2013.11.489
12. Kyle BN, McNeil DW, Weaver B, Wilson T. Recall of Dental Pain and Anxiety in a Cohort of Oral Surgery Patients. *J Dent Res.* 2016 Jun; 95(6): 629-34. PMID: 26908629. doi: 10.1177/0022034516631977
13. Sakamoto E, Yokoyama T. Pain and Anxiety in Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery Focusing on the Relation between Pain and Anxiety. *Annals of Pain Medicine.* 2018; 1(1): 4.
14. Ferdousi M, Finn DP. Stress-induced modulation of pain: Role of the endogenous opioid system. *Prog Brain Res.* 2018 Aug; 239: 121-77. PMID: 30314566. doi: 10.1016/bs.pbr.2018.07.002
15. Mulik AB. Universalnyy metod otsenki urovnya obshchey nespetsificheskoy reaktivnosti organizma cheloveka i traditsionnykh vidov laboratornykh zivotnykh [A universal method for assessing the level of general non-specific reactivity of the human body and traditional types of laboratory animals]. *Vestn Volgogr gos un-ta. Ser 11, Estestv nauki.* 2012; 2 (4): 11–5. [Russian]
16. Dadasheva KG, Allakhverdiev AR, Dadashev FG. Ekspres–otsenka obshchey nespetsificheskoy reaktivnosti cheloveka na osnove dinamiki sootnosheniy notsitseptivnoy i antinotsitseptivnoy sistemy [Rapid assessment of the general nonspecific reactivity of a person based on the dynamics of the ratios of the nociceptive and antinociceptive systems]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy.* 2015; 1(5): 39–43. [Russian]
17. Shatyr YuA, Bulatetskiy SV, Ulesikova IV, Mulik IG, Nazarova EV, Mulik AB. Tipologizatsiya sistemnoy adaptatsii organizma cheloveka. *Rossiyskiy mediko–biologicheskii vestnik imeni akademika IP Pavlova.* 2017; 25(3): 362–72. [Russian]
18. Patel R, Biros MH, Moore J, Miner JR. Gender Differences in Patient-described Pain, Stress, and Anxiety Among Patients Undergoing Treatment for Painful Conditions in the Emergency Department. *Academic Emergency Medicine.* 2014 Dec; 21(12): 1478-84. PMID: 25491710. doi: 10.1111/acem.12543
19. Vassend O, Røysamb E, Nielsen CS. Five-factor personality traits and pain sensitivity: a twin study. *Pain.* 2013 May; 154(5): 722-8. PMID: 23473786. doi: 10.1016/j.pain.2013.01.010
20. Payne LA, Seidman LC, Lung KC, Zeltzer LK, Tsao JC. Relationship of neuroticism and laboratory pain in healthy children: does anxiety sensitivity play a role? *Pain.* 2013 Jan; 154(1): 103-9. PMID: 23158759. PMCID: PMC3533515. doi: 10.1016/j.pain.2012.09.013
21. Severyanova LA, Plotnikov DV, Kryukov AA, Dolgintsev ME. Perezhivanie boli pri razlichnykh aktsentuatsiyakh svoystv temperamenta [The experience of pain with various accentuations of temperament properties]. *Kurskiy nauchno–prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorove".* 2017; 1(5): 98–106. [Russian]
22. Shchelkova OYu, Stepanova YaV, Mazurok VA. Vzaimosvyaz vospriyatiya boli v perioperatsionnom periode i psikhologicheskikh kharakteristik patsientov [The relationship of perception of pain in the perioperative period and psychological characteristics of patients]. *Vestnik Yuzhno–Uralskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Psikhologiya.* 2012; 45: 100–7. [Russian]
23. Lau BK, Vaughan CW. Descending modulation of pain: the GABA disinhibition hypothesis of analgesia. *Curr Opin Neurobiol.* 2014 Dec; 29: 159-64. PMID: 25064178. doi: 10.1016/j.conb.2014.07.010
24. Kirkpatrick DR, McEntire DM, Hamsch ZJ, Kerfeld MJ, Smith TA, Reisbig MD, et al. Therapeutic Basis of Clinical Pain Modulation. *Clin Transl Sci.* 2015 Dec; 8(6): 848-56. PMID: 25962969. PMCID: PMC4641846. doi: 10.1111/cts.12282
25. Li MH, Suchland KL, Ingram SL. GABAergic transmission and enhanced modulation by opioids and endocannabinoids in adult rat rostral ventromedial medulla. *J Physiol.* 2015 Jan 1; 593(1): 217-30. PMID: 25556797. PMCID: PMC4293064. doi: 10.1113/jphysiol.2014.275701

26. Parin SB, Yakhno VG, Tsverov AV, Polevaya SA. Psikhofiziologicheskie i neyrokhimicheskie mekhanizmy stressa i shoka: eksperiment i model [Psychophysiological and neurochemical mechanisms of stress and shock: experiment and model]. *Vestn NNGU im NI Lobachevskogo*. 2007; 4: 190–6. [Russian]
27. Bruehl S, Burns JW, Chung OY, Chont M. What do plasma beta-endorphin levels reveal about endogenous opioid analgesic function? *European journal of pain*. 2012; 16(3): 370-80. PMID: 22337161. PMCID: PMC3786673. doi: 10.1002/j.1532-2149.2011.00021.x
28. Poulin JF, Bérubé P, Laforest S, Drolet G. Enkephalin knockdown in the central amygdala nucleus reduces unconditioned fear and anxiety. *The European Journal of Neuroscience*. 2013; 37(8): 1357-67. PMID: 23368426. doi: 10.1111/ejn.12134
29. Henry MS, Gendron L, Tremblay M-E, Drolet G. Enkephalins: Endogenous Analgesics with an Emerging Role in Stress Resilience. *Neural Plast*. 2017; 2017: 1546125. PMID: 28781901. PMCID: PMC5525068. doi: 10.1155/2017/1546125
30. Ayzenk GYu. *Struktura lichnosti* [Personality structure]. SPb: Yuventa; 1999. 464 p. [Russian]
31. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983; 67: 361-70. PMID: 6880820. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
32. Sangaylo AK, Vikhrieva MP. Metodika issledovaniya vliyaniya ataraktikov na emotsiyu strakha u cheloveka [A technique for studying the effect of ataractics on the emotion of fear in humans]. *Farmakol i toksikol*. 1967; 5(30): 633–5. [Russian]
33. Lingren S, Andren NE, Grabowska-Andren M. A fluorimetric method for determination of GABA in tissues following cation exchange chromatography and condensation with 7o 0–phthalaldehyde. *J Neural Transmis*. 1982; 55: 243–52. doi: 10.1007/BF01276579
34. Mishunina TM. Soderzhanie gamma-aminomaslyanoy kisloty i aktivnost glutamatdekarboksilazy v plazme krovi zdorovykh lyudey [The content of gamma-aminobutyric acid and the activity of glutamate decarboxylase in the blood plasma of healthy people]. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1990; 2(36): 22–4. [Russian]
35. Gabaeva MV. *Sravnitelnyy analiz parametrov endogennoy opioidnoy sistemy u zhivotnykh s razlichnymi povedencheskimi kharakteristikami i u lyudey s razlichnym temperamentom* [Comparative analysis of endogenous opioid system parameters in animals with different behavioral characteristics and in people with different temperament]. Abstr. PhD. (Med.). M: Moskovskiy gosudarstvennyy universitet; 2005. 145 p. [Russian]
36. Trofimova I. Functionality versus dimensionality in psychological taxonomies, and a puzzle of emotional valence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2018 Apr 19; 373(1744): 20170167. PMID: 29483351. PMCID: PMC5832691. Doi: 10.1098/rstb.2017.0167
37. Tuominen L, Salo J, Hirvonen J, Någren K, Laine P, Melartin T, et al. Temperament trait Harm Avoidance associates with μ -opioid receptor availability in frontal cortex: a PET study using [(11)C]carfentanil. *Neuroimage*. 2012; 61: 670-6. PMID: 22484309. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.063
38. Kost NV, Meshavkin VK, Zozulya AA. Neyropeptidy v regulyatsii trevogi [Neuropeptides in the regulation of anxiety]. *Psikhiatriya*. 2010; 4: 64-75. [Russian]
39. Poulin JF, Bérubé P, Laforest S, Drolet G. Enkephalin knockdown in the central amygdala nucleus reduces unconditioned fear and anxiety. *The European Journal of Neuroscience*. 2013; 37(8): 1357-67. PMID: 23368426. doi: 10.1111/ejn.12134
40. Bérubé P, Laforest S, Bhatnagar S, Drolet G. Enkephalin and dynorphin mRNA expression are associated with resilience or vulnerability to chronic social defeat stress. *Physiol Behav*. 2013 Oct; 122: 237-45. PMID: 23665402. doi: 10.1016/j.physbeh.2013.04.009
41. Kung JC, Chen TC, Shyu BC, Hsiao S, Huang AC. Anxiety - and depressive-like responses and c-fos activity in preproenkephalin knockout mice: oversensitivity hypothesis of enkephalin deficit-induced posttraumatic stress disorder. *Journal of Biomedical Science*. 2010; 17: 29. PMID: 20406487. PMCID: PMC2867948. doi: 10.1186/1423-0127-17-29
42. Mathilde S. Henry, Louis Gendron, Marie-Eve Tremblay, Guy Drolet. Enkephalins: Endogenous Analgesics with an Emerging Role in Stress Resilience. *Neural Plast*. 2017 Jul; 11: 1546125. PMID: 28781901. PMCID: PMC5525068. doi: 10.1155/2017/1546125
43. Ferdousi M, Finn DP. Stress-induced modulation of pain: Role of the endogenous opioid system. *Prog Brain Res*. 2018 Aug; 239: 121-77. PMID: 30314566. doi: 10.1016/bs.pbr.2018.07.002
44. Quintero L, Cardenas R, Suarez-Roca H. Stress-induced hyperalgesia is associated with a reduced and delayed GABA inhibitory control that enhances post-synaptic NMDA receptor activation in the spinal cord. *Pain*. 2011 Aug; 152(8): 1909-22. PMID: 21636214. doi: 10.1016/j.pain.2011.04.017
45. Adam S Sprouse-Blum, Greg Smith, Daniel Sugai, F Don Parsa. Understanding Endorphins and Their Importance in Pain Management. *Hawaii Med J*. 2010 Mar; 69(3): 70-1.

УДК 616.31–089:616.8–008.615] – 078.73

**ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ
АНТИСТРЕССОРНОЙ ЗАЩИТЫ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ
ПЕРЕД ХИРУРГИЧЕСКИМИ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМИ**

Мокрик О. Я.

Резюме. Хирургические вмешательства в челюстно–лицевой области в большинстве случаев сопровождаются стрессорными реакциями. ГАМК–эргическая и опиоидергическая системы играют ключевую роль в развитии психоэмоционального стресса, в механизмах контроля боли. Однако в настоящее время остаются еще недостаточно изученными изменения этих биохимических показателей крови при хирургическом стрессе в стоматологических больных в зависимости от их индивидуально–типологических особенностей.

Цель работы – исследовать в крови экспрессию нейрогуморальных маркеров антистрессорной защиты (гамма–аминомасляной кислоты, β –эндорфинов, лей–энкефалинов) у стоматологических больных с различными индивидуально–типологическими особенностями перед хирургическими вмешательствами.

Клинические наблюдения и лабораторные исследования были проведены перед операционными вмешательствами в 98 хирургических стоматологических больных молодого и среднего возраста. Типы темперамента и уровень нейротизма определяли по методике Г. Айзенка, психоэмоциональное состояние выявляли с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Болевую чувствительность у пациентов изучали путем электростимуляции подбородочного нерва. В крови исследовали уровень гамма–аминомасляной кислоты, концентрацию β –эндорфинов и лей–энкефалинов. Результаты исследования обрабатывали статистически.

Обнаружено определенную закономерность и соответствующую взаимосвязь между динамикой содержания в крови биохимических маркеров антистрессорной защиты у пациентов при психоэмоциональном стрессе, их показателями нейротизма и типами болевой перцепции. В частности, у лиц с высокими порогами болевой чувствительности и болевой толерантности диагностирован низкий уровень нейротизма. У флегматиков перед началом операционных вмешательств наблюдался статистически достоверный рост в крови гамма–аминомасляной кислоты ($p < 0,05$) и лей–энкефалинов ($p < 0,01$), а у сангвиников – статистически достоверный рост в крови β –эндорфинов ($p < 0,05$) и лей–энкефалинов ($p < 0,05$). В условиях развития хирургического стресса в пациентов обнаружено неудовлетворительную динамику роста в крови всех исследуемых биохимических маркеров антистрессорной защиты ($p > 0,05$).

Выраженность клинических проявлений психоэмоционального стресса (реактивная тревожность, депрессивные расстройства) в стоматологических больных перед операционными вмешательствами зависит от имеющегося в них уровня нейротизма. В условиях психоэмоционального стресса динамика содержания в крови нейрогуморальных маркеров антистрессорной защиты (гамма–аминомасляной кислоты, β –эндорфинов, лей–энкефалинов) отличается у больных с различными индивидуально–типологическими особенностями и тесно коррелирует с их типами болевой перцепции.

Ключевые слова: гамма–аминомасляная кислота, эндогенные опиаты, болевая чувствительность, темперамент, нейротизм.

UDC 616.31–089:616.8–008.615] – 078.73

**Research of Neurohumoral Markers of Anti–Stressor Protection
in Dental Patients before Surgical Interventions**

Мокрик О. Я.

Abstract. In most cases surgical interventions in the maxillofacial area are accompanied by the appearance of stress reactions. GABA–ergic and opioidergic systems play a key role in the development of psycho–emotional stress, in the mechanisms of pain control. However, changes in these blood biochemical parameters in surgical stress in dental patients, depending on their individual and typological features, remain to be unexplored at present.

The purpose of the study was to research the expression of neurohumoral markers of antistress protection (gamma–aminobutyric acid, β –endorphins, leu–enkephalins) in the blood of dental patients with different individual and typological features before surgery.

Material and methods. Clinical observations and laboratory studies were performed before surgery in 98 surgical dental patients of young and middle age. We identified the types of temperament and the level of neuroticism in these patients according to the method of G. Eysenck. We also determined psycho–emotional state using the hospital scale of anxiety and depression (HADS). Pain sensitivity in patients was studied by

electrostimulation of the mental nerve. GABA levels, concentrations of β -endorphins and leu-enkephalins were studied in the blood. The study results were statistically processed.

Results and discussion. A certain pattern and a correlation between the dynamics of blood content of biochemical markers of antistress protection in patients with psycho-emotional stress, their indicators of neuroticism and types of pain perception were revealed. In particular, low levels of neuroticism were found in individuals with high thresholds of pain sensitivity and pain tolerance. Phlegmatic patients had statistically significant increase in blood of GABA ($p < 0,05$) and leu-enkephalins ($p < 0,01$) before surgery, and in sanguine patients statistically significant increase in blood of β -endorphins ($p < 0,05$) and leu-enkephalins ($p < 0,05$). Patients who had low thresholds for pain sensitivity (type 1 pain perception) were emotionally labile with high levels of neuroticism and reactive anxiety. In the conditions of surgical stress development, they revealed unsatisfactory dynamics of all investigated markers of antistressor protection in blood ($p > 0,05$).

Conclusion. The severity of clinical manifestations of psycho-emotional stress (reactive anxiety, depressive disorders) in dental patients before surgery depends on the levels of neuroticism. Under conditions of psycho-emotional stress, the dynamics of the content of neurohumoral markers of antistress protection (gamma-aminobutyric acid, β -endorphins, leu-enkephalins) in the blood differs in patients with different individual and typological features and closely correlates with their types of pain perception.

Keywords. gamma-aminobutyric acid, β -endorphins, leu-enkephalins, pain sensitivity, temperament, neuroticism.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 04.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування