

РОЛЬ СПАДКОВОСТІ У РОЗВИТКУ ТРИВОЖНИХ РОЗЛАДІВ СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ З ОБТЯЖЕНИМ СІМЕЙНИМ АНАМНЕЗОМ ВІДНОСНО ДЕМЕНЦІЇ

Полтавський державний медичний університет,
Полтава, Україна

Деменція справляє фізичний, психологічний, соціальний і економічний вплив не тільки на хвору людину, але і на людей, які здійснюють догляд за нею, на членів родини і суспільство в цілому. Члени родини схильні до розвитку тривожних та депресивних розладів, нерідко знаходяться в «тривожному очікуванні» розвитку деменції у себе, оскільки роль генетичної обтяженості у етіології даного патологічного процесу беззаперечна.

Метою дослідження було проаналізувати ступінь глибини тривожних розладів у нащадків першої лінії спорідненості пацієнтів із деменцією.

Матеріал та методи. У дослідження включено 26 пацієнтів зі спадковою обтяженістю на деменцію та проявами тривожного розладу. Використано клініко-анамнестичний, клініко-психопатологічні методи дослідження із застосування синдромального підходу до встановлення діагнозу та генеалогічний метод із побудовою та аналізом родоводу.

Результати. Усі пацієнтки зі спадковою обтяженістю деменцією мали ознаки генералізованого тривожного розладу. Була виявлена чітка кореляція між спадковою обтяженістю та рівнем тривожності: у пацієнток, в генеалогічному дереві яких була спадкова обтяженість на деменцію в трьох поколіннях спостерігався найвищий рівень тривоги, у пацієнток зі спадковою обтяженістю в двох поколіннях рівень тривоги був незначно нижчим, помірний рівень тривоги був виявлений у пацієнток з родинною обтяженістю на деменцію не більше, ніж в одному з попередніх поколінь.

Висновки. Зважаючи на полігенну природу деменції можна зробити висновок, що у розвитку відіграють роль генетична та середовищна компоненти. А виявлення чіткої кореляції між спадковою обтяженістю на деменцію в поколіннях та тяжкістю тривожного розладу дає можливість зрозуміти підходи до фармако- та психотерапевтичних втручань у даного контингенту осіб.

Ключові слова: деменція, мультифакторіальна патологія, спадкова обтяженість, тривога.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Робота є фрагментом

НДР кафедри нервових хвороб «Оптимізація діагностики, прогнозування та профілактики нейропсихологічних розладів при органічних захворюваннях нервової системи», № державної реєстрації 0120U104165.

Вступ. Найпоширенішими причинами деменції і важливими не вирішеними проблемами сучасної медицини є хвороба Альцгеймера та порушення мозкового кровообігу. Деменція – це синдром, що розвивається на тлі органічного ураження головного мозку хронічного та прогресуючого характеру, при якому відбувається деградація когнітивних функцій більшою мірою, ніж це відбувається при звичайному старінні [1]. Прогресує регрес пам'яті, мислення, розуміння, мови і здатності орієнтуватися, рахувати, пізнавати й міркувати. Порушення когнітивної функції супроводжується порушенням контролю над емоційним станом, а також розладами соціальної поведінки і мотивації, що призводить до ускладнень у повсякденному житті та унеможливорює професійну діяльність [2].

Починаючи з другої половини ХХ століття у всьому світі спостерігається зміна вікової структури населення з постійним збільшенням в популяції частки літніх людей і людей старечого віку. Тому в сучасній медицині набувають вагомого значення профілактика і лікування великої кількості залежних від віку захворювань [3, 4]. Серед останніх одне з провідних місць займають неврологічні й нервово-психічні порушення, зумовлені як первинними розладами нервової системи, так і різними соматичними захворюваннями [5, 6].

Деменція є проблемою, в основному, літніх людей, але вона не є нормальним станом чи періодом старіння. У всьому світі налічується близько 50 мільйонів людей з деменцією, і щорічно додається майже 10 мільйонів нових випадків захворювання. Ризик захворіти на деменцією досить значний. Приблизно у 5% населення старше 65 років відмічається тяжка деменція, у 9 – 16% – легка і помірна. Поширеність деменції зростає з віком: до 20% у осіб віком після 80 років і старше. Є дані про генетичну схильність до цього захворювання.

Деменція справляє фізичний, психологічний, соціальний і економічний вплив не тільки на

хвору людину, але і на людей, які здійснюють догляд за нею, на членів родини і суспільство в цілому [2]. Члени родини схильні до розвитку тривожних та депресивних розладів, нерідко знаходяться в «тривожному очікуванні» розвитку деменції у себе, оскільки роль генетичної обтяженості у етіології даного патологічного процесу беззаперечна [7, 8].

Мета. Проаналізувати ступінь глибини тривожних розладів у нащадків першої лінії спорідненості пацієнтів із деменцією різного ступеню вираженості.

Матеріал та методи дослідження. В дослідженні прийняли участь 26 пацієнток, які звернулися за медичною допомогою до КП «Обласний заклад з надання психіатричної допомоги Полтавської обласної ради» протягом 2021-2022 років з проявами тривожного розладу та спадковою обтяженістю на деменцію в різних поколіннях.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Пацієнтки приймали участь у проведеному дослідженні повністю за власним бажанням, що підтверджується особистим підписанням відповідної інформованої згоди. Кожна пацієнтка особисто була поінформована щодо обов'язків і прав та можливості завершити дослідження в будь-який момент його проведення без будь-яких наслідків та пояснення причин своїх дій

У дослідженні використано клініко-анамнестичний, клініко-психопатологічні методи дослідження із застосування синдромального підходу до встановлення діагнозу та генеалогічний метод із побудовою та аналізом родоводу.

За допомогою клініко-анамнестичного методу з'ясовано, що у 100% випадків була наявна обтяжена родинна спадковість деменцією (один з батьків страждав на деменцію, спостерігався невропатологом або психіатром, сімейним лікарем, лікувався в спеціалізованому психіатричному стаціонарі та мав встановлений діагноз «Деменція», отримував специфічне лікування).

На етапі обстеження для оцінки психічного стану пацієнти проходили клініко-психопатологічне дослідження із застосуванням наступних методик: для діагностики рівня тривоги застосовували шкалу GAD-7 [9] та шкалу Гамільтона для оцінки тривоги (Hamilton Anxiety Rating Scale, або HARS) [10].

При вербальному спілкуванні із психіатром та оцінці психічного статусу пацієнтів були виявлені клінічні прояви, характерні для тривожного розладу, а саме: періодично виникаюче або постійне відчуття тривоги і занепокоєння, яке наростає під час думок про хворого на деменцію члена родини або спілкування з ним, підвищена виснажливість та стомлюваність, порушення сну, періодичні страхи про розвиток деменції у себе; в деяких випадках були наявні відчуття самотності та внутрішньої напруженості, неможливість сконцентруватися, пацієнтки наполягали на проведенні діагностики для верифікації деменції у себе.

Результати дослідження та їх обговорення. Нещодавно питання діагностики та лікування хворих з деменцією належали до сфери професійних обов'язків виключно психіатрів. Тим часом, в Міжнародній класифікації хвороб рубрики, які стосуються синдрому деменції і її окремих нозологічних форм, наявні в розділах, що стосуються не тільки психіатричних, а і неврологічних захворювань [11]. При цьому деменція може мати соматогенний характер, бути обумовленою токсичним і ятрогеним впливом. Тобто, проблема деменції носить мультидисциплінарний характер і про неї повинні бути інформовані не тільки неврологи і психіатри, а й лікарі інших спеціальностей, зокрема, сімейні лікарі, зважаючи на розширення їх компетенції у сучасних умовах реформування медичної служби в Україні.

Натепер не існує сформованої схеми терапії для вилікування деменції або кардинальної зміни її перебігу. Досліджуються чисельні нові лікарські засоби, дія яких спрямована на зниження стрімкості прогресування процесу деменції. Тим не менш, можливим є покращення якості життя людей з деменцією і підтримка осіб, які здійснюють догляд за ними. Основними цілями медичної допомоги відносно деменції є: рання діагностика для забезпечення ранньої і оптимальної терапії; оптимізація фізичного здоров'я, когнітивних здібностей, активності, діагностика і своєчасне лікування супутньої соматичної патології; діагностування і лікування поведінкових та психотичних симптомів; надання інформації і довготривалої підтримки тим, хто здійснює догляд, членам родини.

Деменція, з точки зору медичної генетики, є мультифакторіальною патологією (або патологією з групи захворювань зі спадковою схильністю, полігенною патологією) [12, 13]. Мультифакторіальні (полігенні) захворювання – це захворювання зі спадковою схильністю, у генезі яких поєднуються взаємодія спадкових і зовнішніх факторів [14].

Мультифакторіальні захворювання – це патологічні стани, для прояву яких необхідні дві умови: наявність генів спадкової схильності та дія

несприятливих чинників зовнішнього середовища. Мультифакторіальні захворювання посідають одне з провідних місць серед хронічних неінфекційних хвороб людини, натепер складають 92% від загальної патології людини. Вони відрізняються клінічним поліморфізмом. Складна взаємодія генетичних і зовнішньосередовищних факторів призводить до формування клінічної сталості мультифакторіальних захворювань в окремих родинах і популяції в цілому.

Патогенетичним базисом мультифакторіального захворювання є патологічний фенотип – сукупний вияв дії генетичних та середовищних компонентів до максимальної межі, або перевищення граничного рівня схильності.

Багаточисельну, різноманітну за клінічними проявами групу мультифакторіальних захворювань характеризують певні загальні риси, а саме: висока частота в популяції; клінічний поліморфізм від латентних, субклінічних форм до виражених клінічних проявів; початок захворювання в більш ранньому віці та яскравіші клінічні прояви у наступних поколіннях (порівняно з попередніми); суттєві популяційні розходження за статтю та віком у різних нозологічних формах; нижчий рівень маніфестних проявів хвороби у монозиготних близнюків (нижче 60%) та досить високий рівень відповідної нозології у дизиготних близнюків; незгодженість закономірностей успадкування з традиційними менделівськими законами спадковості, відсутність чіткої статевої та генеалогічної приналежності успадкування хвороб; зростання ризику для родичів хворого від популяційної частоти захворювання (вона тим вища, чим рідше зустрічається дане захворювання); збільшення ризику з народженням кожного наступного хворого в родині та по мірі збільшення ступеня тяжкості хвороби пробанда; схожість проявів захворювання серед членів родини, особливо найближчих родичів пробанда [15].

Не дивлячись на те, що успадкування хвороб зі спадковою схильністю не підлягає класичним менделівським законам успадкування, їм все ж таки властиві певні закономірності успадкування. Зокрема, ризик появи захворювання та інтенсивність вираженості клінічної картини залежать від кількості уражених членів родини та їх ступеня спорідненості з пробандом, віку маніфестації хвороби в родині, клінічної тяжкості захворювання, частоти даного захворювання у популяції.

Отже, при групі хвороб зі спадковою схильністю наявний ріст патологічних проявів серед близьких родичів пробанда без чіткої статевої характеристики. Чим вищим є генетичний ризик, тобто рівень генетичної обтяженості, тим слабший вплив

факторів зовнішнього середовища достатній для досягнення «граничного» ефекту, тобто розвитку та маніфестації певного мультифакторіального захворювання. «Генетична» етіологія деменції включає численні чинники ризику розвитку атеросклерозу, судинної патології, інсультів, які в свою чергу підштовхують організм до розвитку деменції [16–19].

При клініко-анамнестичному аналізі групи пацієнток було виявлено 100% спадкову обтяженість на деменцію. При генеалогічному аналізі родоводів у 65,4 % випадків спадкова обтяженість прослідковувалася в двох попередніх поколіннях, у 11,5 % спадкова обтяженість була наявна в трьох попередніх поколіннях.

При аналізі результатів клініко-психопатологічного дослідження рівня тривоги за шкалою GAD-7 було виявлено, що усі пацієнтки мали ознаки генералізованого тривожного розладу (середнього – 10-14 балів та високого 15-21 бали рівня). Результати аналізу тривожності за шкалою Гамільтона для оцінки тривоги (HARS) підтвердили клінічні результати, показники тривожності всіх пацієнток сягали від 20 до 25 балів, що відповідає тривожному стану. Також була виявлена чітка кореляція між спадковою обтяженістю та рівнем тривожності: у пацієнток, в генеалогічному дереві яких була спадкова обтяженість на деменцію в трьох поколіннях спостерігався найвищий рівень тривоги, у пацієнток зі спадковою обтяженістю в двох поколіннях рівень тривоги був незначно нижчим, помірний рівень тривоги був виявлений у пацієнток з родинною обтяженістю на деменцію не більше, ніж в одному з попередніх поколінь.

Висновки. Маючи на увазі полігенну природу деменції можна зробити висновок, що не тільки генетична компонента відіграє роль у розвитку певних мультифакторіальних захворювань, зокрема деменції. Зважаючи на наявність середовищної компоненти пацієнту зі спадковою схильністю та генеалогічною обтяженістю відносно даного захворювання необхідно докладати зусиль для мінімізації середовищних впливів. Виявлення чіткої кореляції між спадковою обтяженістю на деменцію в поколіннях та тяжкістю тривожного розладу дає можливість зрозуміти підходи до фармако- та психотерапевтичних втручань у даного контингенту осіб.

Перспективами подальших досліджень є пошук фармакотерапевтичних засобів для подолання такого прогресуючого психічного захворювання, як деменція [20, 21] та розробка комплексних фармако- та психотерапевтичних втручань для членів родин, де є генеалогічна обтяженість деменцією.

References

1. Skrypnikov AM, Hryn KV, Pohorilko OV. *Dementsiya: klinichnyy, patomorfologichnyy ta psykhofarmakologichnyy aspekty. Osoblyvosti dohlyadu za patsiyentamy z dementsiyeyu* [Dementia: clinical, pathomorphological and psychopharmacological aspects. Peculiarities of care for patients with dementia]. Navch-metod posib. Poltava : «Astraya»; 2021. 148 p. [Ukrainian]
2. Herasymenko LO. Psykhosotsialna dezadaptatsiya (suchasni kontseptualni modeli) [Psychosocial maladaptation (modern conceptual models)]. *Ukrayins'kyy visnyk psykhonevrolohiyi*. 2018;1:62-65. [Ukrainian]
3. Maruta NO, Fedchenko VYu, Linska Kl. Henetychni peredumovy depresyvnnykh rozladiv [Genetic prerequisites of depressive disorders]. *Ukrayins'kyy visnyk psykhonevrolohiyi*. 2017;25(3(92)):39-43. [Ukrainian]
4. Hryn KV. Depresiyi pizn'oho viku: poshyrenist' ta kliniko-psykhopatologichni osoblyvosti [Depression in the Elderly: Prevalence, Clinical and Psychopathological Features]. *Ukr Zh Med Biol Sportu*. 2020;5(3/25):40-45. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs05.03.040
5. Martynenko YaP, Hryn' KV. Zalezhnist' rozvytku dementsiyi u khvorykh na myhotlyvu arytmiiu [Dependence of the development of dementia in patients with atrial fibrillation]. *Aktual'ni pytannya suchasnoyi psykhiiatriyi, narkologiyi ta nevrolohiyi: materialy nauk-prakt konf za uchastyu mizhnarodnykh spetsialistiv. Kharkiv, 14–15 Apr 2014*. Kharkiv; 2014. p. 62-64. [Ukrainian]
6. Lytvynenko NV, Palenka OYe. Chynnyky ryzyku rozvytku kohnityvnykh rozladiv u khvorykh na hipertoničnu dystyrykulyatornu entsefalopatiyu ta ozhyrinnya [Risk factors for the development of cognitive disorders in patients with hypertensive dyscirculatory encephalopathy and obesity]. *Ukrayins'kyy nevrolohičnyy zhurnal*. 2014;3-4:102. [Ukrainian]
7. Hryn K, Sydorenko A, Vlasova O, Kolot E, Martynenko Y. Clinical, pharmacotherapeutic and biorhythmological peculiarities of depressive disorders, comorbid with cardiovascular pathology. *Georgian Medical News*. 2021;3(312):57–61. PMID: 33964827
8. Hryn KV, Hryn VH. *Rol biologichnykh rytmiv, orhanichnoyi ta henetychnoyi skladovoyi u patogenezi depresyvnnykh rozladiv. Orhanizatsiyini ta normatyvno-pravovi aspekty diyalnosti systemy hromadskoho zdorovya v Ukraini v myrnyy chas ta pid chas viyny* [The role of biological rhythms, organic and genetic components in the pathogenesis of depressive disorders. Organizational and legal aspects of the activity of the public health system in Ukraine in peacetime and during war]. *Za zah red Zhdan VM, Holovanova IA*. Poltava; 2022. p. 95–101. [Ukrainian]
9. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J General Intern Med*. 2001;16(9):606-613. PMID: 11556941. PMCID: PMC1495268. doi: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x
10. Bruss GS, Gruenberg AM, Goldsteind RD, Barber JP. Hamilton anxiety rating scale interview guide: Joint interview and test-retest methods for interrater reliability. *Psychiatry Res*. 1994;53(2):191–202. PMID: 7824679. doi: 10.1016/0165-1781(94)90110-4
11. Mizhnarodnyy klasyfikator khvorob [International Classification of Diseases]. [Ukrainian]. Available from: <https://www.surgery.org.ua/Documents/Details/aa535505-419d-4d67-a9e7-5c6d4b8f1ced?title=MizhnarodniiKodifikatorKhvorobMkkh10>
12. Bellenguez C, Küçükali F, Jansen IE. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nat Genet*. 2022;54:412-436. PMID: 35379992. PMCID: PMC9005347. doi: 10.1038/s41588-022-01024-z
13. Mol MO, van der Lee SJ, Hulsman M. Mapping the genetic landscape of early-onset Alzheimer's disease in a cohort of 36 families. *Alz Res Therapy*. 2022;14:77. PMID: 35650585. PMCID: PMC9158156. doi: 10.1186/s13195-022-01018-3
14. Delva MYu. Odonukleotydnnyy polimorfizm +276 G/T henu adyponektynu (ADIPOQ) pry nelakunarnykh insultakh u patsiyentiv z riznoyu masoyu tila ta yoho asotsiatsiyi z funktsionalnymy naslidkamy zakhvoryuvannya [Single nucleotide polymorphism +276 G/T of the adiponectin gene (ADIPOQ) in non-lacunar strokes in patients with different body weights and its association with the functional consequences of the disease]. *Visnyk problem biologiyi i medytsyny*. 2013;1(2(99)):88–93. [Ukrainian]
15. Kere J, Ripatti S, Perola M. Monitekijäisten tautien genetiikka [Genetics of multifactorial diseases]. *Duodecim*. 2010;126(19):2305-10. PMID: 21086688
16. Hryn KV, Delva MYu, Hryn VH. Nevidkladni stany pry sudynnykh zakhvoryuvannyakh holovnoho mozku [Emergency conditions in vascular diseases of the brain]. *Materialy Vseukrayins'koyi naukovy-praktychnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu «Ekstrena ta nevidkladna dopomoha v Ukraini: orhanizatsiyini, pravovi, klinichni aspekty»*. Poltava; 25 Feb 2022. Poltava; 2022. p. 13-19. [Ukrainian]
17. Palenka OYe, Lytvynenko NV. Zvyazok odonukleotydnnoho polimorfizmu Q 223R henu retseptora leptynu iz lipidnym profilem u khvorykh na dystyrykulyatornu entsefalopatiyu [Relationship of single nucleotide

- polymorphism I 223P of leptin receptor gene with lipid profile in patients with dyscirculatory encephalopathy]. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2015;3(51):71-75. [Ukrainian]
18. Luckett ES, Abakkouy Y, Reinartz M. Association of Alzheimer's disease polygenic risk scores with amyloid accumulation in cognitively intact older adults. *Alz Res Therapy*. 2022;14:138. PMID: 36151568. PMCID: PMC9508733. doi: 10.1186/s13195-022-01079-4
 19. Lindman KL, Jonsson C, Weidung B. PILRA polymorphism modifies the effect of APOE4 and GM17 on Alzheimer's disease risk. *Sci Rep*. 2022;12:13264. PMID: 35918447. PMCID: PMC9346002. doi: 10.1038/s41598-022-17058-6
 20. *Reyestratsiyina kartka tekhnolohiyi № 0622U000075*. Tekhnolohiya likuvannya ta profilaktyky depresyvykh staniv u patsiyentiv z dementsiyeyu na zasadakh khronoterapiyi [Technology of treatment and prevention of depressive states in patients with dementia based on chronotherapy] / Hryn KV (UA); zayavnik i vlasnik Poltavs'kyy derzhavnyy medychnyy universytet. № derzh.reyestratsiyi NDDKR:0120U104165. Data reyestratsiyi: 3.06.2022. [Ukrainian]
 21. *Reyestratsiyina kartka tekhnolohiyi № 0622U000074*. Tekhnolohiya likuvannya patsiyentiv z dementsiyeyu [Technology of treatment of patients with dementia] Hryn KV (UA); zayavnik i vlasnik Poltavs'kyy derzhavnyy medychnyy universytet. № derzh.reyestratsiyi NDDKR:0120U104165. Data reyestratsiyi: 3.06.2022. [Ukrainian]

UDC 616.892/.899:575.1

The Role of Heredity in the Development of Anxiety Disorders among Patients with a Difficult Family History of Dementia

Hryn K. V.

Abstract. Dementia has a physical, psychological, social and economic impact not only on the sick person, but also on the people who care for him / her, on family members and society as a whole. Family members are prone to the development of anxiety and depressive disorders, and are often in «anxious anticipation» of the development of dementia in themselves, since the role of genetic burden in the etiology of this pathological process is undeniable.

The purpose of the study was to analyze the degree of depth of anxiety disorders in first-line descendants of patients with dementia.

Materials and methods. The study used clinical and anamnestic, clinical and psychopathological research methods, the syndromic approach to establishing a diagnosis and the genealogical method with the construction and analysis of a family tree. After obtaining informed consent, 26 patients (all female patients) who sought medical help from a psychiatrist during 2021-2022 with symptoms of anxiety disorder were examined.

Results and discussion. Clinical and anamnestic analysis revealed a 100% hereditary susceptibility to dementia. In the genealogical analysis of pedigrees, in 65.4% of cases, the hereditary burden was traced in two previous generations, in 11.5% – in three previous generations. Analyzing the results of the clinical-psychopathological examination of the level of anxiety according to the General Anxiety Disorder-7 scale, it was found that all patients had signs of generalized anxiety disorder (medium – 10–14 points and high level – 15–21 points). The results of anxiety analysis according to the Hamilton Anxiety Rating Scale confirmed the clinical results. The anxiety indicators of all patients reached from 20 to 25 points, which corresponds to an anxious state. At the same time, a clear correlation was found between the hereditary burden and the level of anxiety: patients with a hereditary burden for dementia in three generations had the highest level of anxiety, patients with a hereditary burden in two generations had a slightly lower level of anxiety, a moderate level of anxiety was detected in patients with a family history of dementia no more than in one of the previous generations.

Conclusion. Considering the polygenic nature of dementia, it can be concluded that not only the genetic component plays a role in the development of certain multifactorial diseases, in particular dementia. Given the presence of an environmental component, a patient with a hereditary predisposition and genealogical burden of this disease must make efforts to minimize environmental influences. The identification of a clear correlation between the hereditary burden of dementia in generations and the severity of an anxiety disorder makes it possible to understand the approaches to pharmaco- and psychotherapeutic interventions in this contingent of individuals.

Keywords: dementia, multifactorial pathology, hereditary burden, anxiety.

ORCID and contributionship:

Kateryna V. Hryn : 0000-0002-8759-3560 ^{A-F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR**Kateryna V. Hryn**

Poltava State Medical University,
Department of Nervous Diseases
23, Shevchenko Str., Poltava 36000, Ukraine
tel: +380668126498, e-mail: ekaterina.grin83@gmail.com

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 08.09.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування