

ПОКАЗНИКИ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВООБІГУ У ХВОРИХ НА НЕВРОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ ОСТЕОХОНДРОЗУ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА

Шадід Фаді Хаза Файяз

ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Ключові слова:
ендотеліальна дисфункція, фібронектин, TNF- α , sFlt-1, тест Целермаєра, радикулопатія.

Клінічна та експериментальна патологія Т.16, №4 (62). С.102-106.

DOI:10.24061/1727-4338.XVI.4.62.2017.61

E-mail: fadi.shadid@gmail.com

Мета роботи - довести наявність системної запальної відповіді у хворих на дискогенні поперекові радикулопатії та виявити її вплив на ендотеліальну функцію та цереброваскулярну реактивність.

Матеріал та методи. Обстежено 85 хворих чоловічої статі у віці від 19 до 45 років (середній вік склав $34,05 \pm 5,7$). Серед обстежених хворих було 45 хворих на радикулопатії (20 - радикулопатія S1, 20 - радикулопатія L5, 5 - радикулопатія L4), верифіковані за допомогою нейровізуалізації та 40 хворих на рефлекторні прояви остеохондрозу поперекового відділу хребта (21 хворий на люмбалгію та 19 хворих на люмбошіалгію). Обстеження включало вивчення ендотеліалезної вазодилатації плечової артерії в тесті Целермаєра, визначення цереброваскулярної реактивності за допомогою коефіцієнта Овершута, імуноензиматичне визначення в плазмі крові фібронектину, фактору некрозу пухлин (TNF- α) та розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1).

Результати. Отримані дані показують вірогідне підвищення рівнів фібронектину та фактору некрозу пухлин альфа на тлі пониження концентрації розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 в групі хворих на дискогенні поперекові радикулопатії порівняно з групою контролю та групою хворих на рефлекторні люмбалгії. Показано також зниження цереброваскулярного резерву та ендотеліалезної вазодилатації в групі хворих на дискогенні радикулопатії.

Висновки. У пацієнтів молодого віку, які страждають на хронічну дискогенну поперекову радикулопатію спостерігаються ознаки хронічного запального процесу та ендотеліальної дисфункції з порушенням резервів ауторегуляції мозкового кровообігу.

Ключевые слова:
эндотелиальная дисфункция, фибронектин, TNF- α , sFlt-1, тест Целермаєра, радикулопатия.

Клиническая и экспериментальная патология Т.16, №4 (62). С.102-106.

ПОКАЗАТЕЛИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА, ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ОСТЕОХОНДРОЗА ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Шадид Фадид Хаза Файяз

Цель работы - досказать наличие системного воспалительного ответа у больных с дискогенными поясничными радикулопатиями и выявить его влияния на эндотелиальную функцию и цереброваскулярную реактивность.

Материал и методы. Обследовано 85 больных мужского пола в возрасте от 19 до 45 лет (средний возраст - $34,05 \pm 5,7$). Среди обследованных больных было 45 больных на радикулопатии (20 - радикулопатия S1, 20 - радикулопатия L5, 5 - радикулопатия L4), верифицированные с помощью нейровизуализации и 40 больных рефлекторными проявлениями остеохондроза поясничного отдела позвоночника (21 больной с люмбалгией и 19 больных с люмбошиалгией). Обследование включало изучение эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии в тесте Целермаєра, определение цереброваскулярной реактивности с помощью коэффициента Овершута, иммуноензиматическое определение в плазме крови фибронектина, фактора некроза опухолей (TNF- α) и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1).

Результаты. Полученные данные показывают достоверное повышение уровней фибронектина и фактора некроза опухолей альфа на фоне понижения концентрации растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 в группе больных с дискогенными поясничными радикулопатиями по сравнению с группой контроля и группой больных с рефлекторными люмбалгиями. Показано также снижение цереброваскулярного резерва и эндотелийзависимой вазодилатации в группе больных с дискогенными радикулопатиями.

Выводы. У пациентов молодого возраста с хроническими дискогенными

поясничними радикулопатіями наблюдаються признаки хронического воспалительного процесса и эндотелиальной дисфункции с нарушением резервов ауторегуляции мозгового кровообращения.

INDICES OF CHRONIC INFLAMMATORY PROCESS, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND CEREBRAL BLOOD CIRCULATION IN PATIENTS WITH NEURALGIC MANIFESTATIONS OF OSTEOCHONDROSIS OF THE TRANSVERSAL PORTION OF THE SPINAL COLUMN

Shadid Fadi Haza Fayaz

Objective - to investigate the content of some markers of chronic inflammatory process such as fibronectin, tumor growth factor (TGF- α) and soluble similar to fms tyrosinekinase-1 (sFlt-1) in the blood plasma and injuries of the endothelium in combination with investigation of the functional state of endothelium by means of Celermayer test, indices of the cerebral blood circulation in male patients at the age of 45 years without manifestations of obesity and somatic and vascular pathology at different neuralgic manifestations of osteochondrosis of the transversal portion of the spinal column. **Materials and methods.** 85 male patients at the age of 19-45 years (middle age was 34.05 ± 5.7) concerning neuralgic manifestations of osteochondrosis of the spinal column have been examined. Among patients under examination there were 45 patients suffering from radiculopathy (20 - radiculopathy S1, 20 - radiculopathy L5.5 - radiculopathy L4), verified by means of neurovisualization and 40 patients with reflex manifestations of osteochondrosis of the transversal portion of the spinal column (21 patients with lumbodinia and 19 patients with lumbar ischialgia). Inspection of the patients included: clinical somatic and neuralgic examination in combination with studying endothelium dependent vasodilation of the brachial artery and carrying out extra-intracranial Dopplerography. **Results.** The data obtained show veritable increase of the levels of fibronectin and tumor growth factor alpha against a background of the concentration decrease of soluble fms-like tyrosinekinase-1 in the group of patients with diskogenic cross radiculopathy in comparison with the control group and group of patients suffering from reflex lumbodinia. Indices of the endothelium dependent vasodilation of the brachial artery constituted $11.72 \pm 0.3\%$ (in comparison with the control, $p < 0.01$) in the group of the examined patients with radicular syndromes. An increase of indices of the average linear blood velocity was revealed in both internal carotid arteries in comparison with the persons of the control group (to $97.5 \pm 8.6 \text{ cm/s}$) in 86% of all investigations. **Conclusions.** Signs of chronic inflammatory process and endothelium dysfunction with disturbances of autoregulation reserves of the cerebral blood flow are observed in young age patients with normal body weight suffering from chronic diskogenic transverse radiculopathy.

Key words:

endothelial dysfunction, fibronectin, TNF- α , sFlt-1, Celermayer test, radiculopathy.

Clinical and experimental pathology. Vol. 16, №4 (62). P.102-106.

Вступ

Неврологічні прояви остеохондрозу поперекового відділу хребта, з огляду на його поширеність і труднощі лікування та профілактики, являють собою актуальну проблему неврології [5]. Ураження осіб найбільш працездатного віку та великі матеріальні втрати, які пов'язані з цим захворюванням, ставить вертеброгенні ураження периферичної нервової системи в ряд соціально значущих захворювань [1].

Однією з найважливіших реакцій міжхребтеного диска і прилеглих паравертебральних тканин на грижу диска є наявність запалення в компримованій ділянці хребтеного рухового сегменту. Відомо, що драглисте ядро при його екструзії та контакті з навколишніми тканинами продукує прозапальні цитокіни (в першу чергу ФНП- α , а також інтерлейкіни), сприяючи розвитку запалення в тканинах, що оточують грижу диска [6].

У зв'язку з цим виникає питання: Чи виникає система хронічна запальна відповідь у хворих на грижу міжхребцевого диску і чи не супроводжуються процеси кілоутворення та наступної спонтанної резорбції міжхребцевого диску ендотеліальною дисфункцією, Клінічна та експериментальна патологія. 2017. Т.16, №4 (62)

яка може розвиватись на тлі хронічного запального процесу? Аналіз літературних джерел показав, що на сьогодні практично не досліджена функція ендотелію при неврологічних проявах остеохондрозу хребта.

Мета роботи

Для вирішення цього питання була поставлена наступна мета дослідження: дослідити вміст у плазмі крові деяких маркерів хронічного запального процесу та пошкодження ендотелію, таких як фібронектин, фактор некрозу пухлин (TNF- α) та розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) в поєднанні з дослідженням функціонального стану ендотелію за допомогою проби Целермаера, дослідженням показанням церебрального кровообігу у хворих чоловічої статі до 45 років без проявів ожиріння та соматичної і судинної патології при різноманітних неврологічних проявах остеохондрозу поперекового відділу хребта. Включення в групу дослідження виключно осіб чоловічої статі було продиктоване бажанням обмежити можливий вплив складаних циклічних процесів жіночого організму на досліджувані лабораторні показники, а молодий вік

пацієнтів був запорукою відсутності системних судинних захворювань, таких як церебральний атеросклероз та гіпертонічна хвороба.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 85 хворих чоловічої статі на неврологічні прояви остеохондрозу хребта у віці від 19 до 45 років (середній вік склав $34,05 \pm 5,7$). Серед обстежених хворих було 45 хворих на радикулопатії (20 - радикулопатія S1, 20 - радикулопатія L5, 5 - радикулопатія L4), верифіковані за допомогою нейровізуалізації та 40 хворих (2 група) на рефлекторні прояви остеохондрозу поперекового відділу хребта (21 хворий на люмбалгію та 19 хворих на люмбоішіалгію).

Обстеження хворих включало: клінічне соматичне та неврологічне обстеження в поєднанні з вивченням ендотеліалізалежної вазодилатації плечової артерії та проведенням екстра-інтракраніальної доплерографії на апараті "Сономед-325" за стандартними методиками з визначенням коефіцієнту Овершута.

Групу контролю склали 25 практично здорових осіб відповідного віку та статі. Кров із ліктьової вени збирали вранці, натщесерце. Вміст у плазмі крові фібрoneктину, розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1), та фактора некрозу пухлин (TNF- α) визначали імуноензиматичним методом ELISA згідно процедури продуцента. Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою програми "BioStat" та програми Excel з пакета програм Microsoft Office 2007 з визначенням t-критерію Стюдента. Відмінності між групами вважали статистично вірогідними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Чітких статистично значимих відмінностей показ-

ників кровотоку в групах хворих на дискогенні поперекові радикулопатії та рефлекторні люмбалгії ми не виявили.

З метою оцінки резерву ауторегуляції мозкового кровотоку нами був обраний коефіцієнт Овершута. Розраховували коефіцієнт Овершута (КО) [2]: $КО = V2 / V1$, де V1 - початкова середня лінійна швидкість в середній мозковій артерії до компресійної проби, V2 - середня лінійна швидкість першого-другого піків після компресії в середній мозковій артерії.

Значення КО не залежить від тривалості компресії і його взаємозв'язку з рівнем насичення крові вуглекислим газом. Тому за даними багатьох авторів цей коефіцієнт може бути використаний для оцінки тонузу резистивних судин басейну середньої мозкової артерії як одного з найважливіших показників функціонального стану системи мозкового кровообігу [2].

У результаті проведення тесту в групі хворих на дискогенні радикулопатії вдалося встановити статистично вірогідне підвищення КО до $2,1 \pm 0,11$ у порівнянні з аналогічним показником контрольної групи, у якій цей коефіцієнт склав $1,13 \pm 0,12$ ($p = 0,001$). Це свідчить про зниження резерву ауторегуляції мозкового кровообігу і побічно характеризує високий тонус резистивних мозкових судин.

Концентрація в плазмі крові досліджених показників ендотеліальної дисфункції в обстежених групах хворих наведена в таблиці.

Отримані дані показують вірогідне підвищення рівнів фібрoneктину та фактору некрозу пухлин альфа на тлі пониження концентрації розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 в групі хворих на дискогенні поперекові радикулопатії порівняно з групою контролю та групою хворих на рефлекторні люмбалгії.

Таблиця

Концентрація в плазмі крові фібрoneктину, розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1), та туморонекротичного фактора (TNF- α) у хворих на неврологічні прояви остеохондрозу поперекового відділу хребта

Групи обстежених	Фібрoneктин, г/л	sFlt - 1, ng/l	TNF- α , ng/l
Контроль (практично здорові волонтери), n=15	$0,3 \pm 0,03$	$90,94 \pm 0,56$	$3,8 \pm 0,38$
Хворі на дискогенні поперекові радикулопатії, n= 45	$0,47 \pm 0,03$ $p_1 = 0,001$	$75,7 \pm 3,79$ $p_1 = 0,05$	$7,47 \pm 0,7$ $p_1 = 0,003$
Хворі на рефлекторні люмбалгії, n=40	$0,32 \pm 0,04$ $p_1 > 1$ $p_2 = 0,006$	$92,27 \pm 3,37$ $p_1 > 0,99$ $p_2 = 0,001$	$4,46 \pm 0,67$ $p_1 = 0,6$ $p_2 = 0,002$

Примітки: p_1 - ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю;

p_2 - ступінь вірогідності різниць показників між групами хворих;

n - число спостережень.

Зараз показано що ангиогенез - важливий фактор у патофізіології багатьох патологічних процесів. На сьогодні не визиває вже сумнівів існування тісної взаємодії між процесами синовіального ангиогенезу і запаленням при ревматоїдному артриті та безпосередньої участі в цих реакціях імунної системи [4,11]. У центрі цих подій одним із регуляторів ангиогенезу та імунного запалення виступає васкулярний ендотеліальний фактор росту судин (VEGF). Клітини імунної системи самі є продуцентами VEGF та одночасно є як регуляторами ангиогенезу, так і мішенями дії VEGF, оскільки мають

специфічні рецептори для взаємодії з цим цитокіном [8].

Для здійснення практично всіх своїх функцій клітини імунної системи безпосередньо контактують з ендотелієм як на шляху із кров'яного русла у тканини, так і на виході з тканин у лімфатичну систему, саме тому VEGF можна розглядати як важливий фактор фізіологічної імунорегуляції. VEGF може здійснювати свій вплив не лише локально в органах і тканинах, а й проявляти свої системні ефекти, а також спроможний регулювати синтез цитокінів та посилювати розвиток аутої-

мунного запалення [9].

Експресія VEGF стимулюється значною кількістю проангіогенних чинників, в першу чергу цитокинами [12], серед яких мабуть найбільш відомим є ФНП- α , концентрація якого значно підвищена в групі хворих на дискогенні поперекові радикулопатії порівняно як з контрольною групою, так і з групою хворих на рефлекторні люмбагії.

Важливу роль у фізіологічній відповіді на підвищення концентрації VEGF відіграють рецептори до нього на поверхні різних клітин. Одним з таких рецепторів, який розташований на поверхні ендотеліальних клітин судин та макрофагах є рецептор VEGF 1-го типу (фермент, подібний до тирозинкінази - Flt-1) [12].

Розчинна fms-подібна тирозинкіназа- 1 (sFlt - 1) - це білок, який по структурі є сплайс-варіантом одного з рецепторів чинника зростання ендотелію судин (VEGF, від англ. vascular endothelial growth factor) під назвою Flt - 1. sFlt - 1 - це укорочена форма рецептора Flt - 1, позбавлена трансмембранного і внутрішньоцитоплазматичного доменів, така, що вільно поступає і циркулює в крові (звідси назва цього маркера: soluble означає розчинний). Білок sFlt - 1 здатний зв'язувати і нейтралізувати ангіогенні чинники, такі як VEGF. При зв'язуванні VEGF з sFlt - 1 вони стають нездатними взаємодіяти зі своїми рецепторами на клітинах ендотелію і тому втрачають свою нормальну функцію. Таким чином, по функції sFlt - 1 відноситься до антиангіогенних чинників [12].

За даними досліджень R. Pankov і К.М. Yamada, (2002) в умовах латентного пошкодження ендотелію макрофагально моноцитарна система людини намагається синтезувати захисні фактори - глікопротеїни, зокрема фібронектин, що відіграє важливу роль у процесах адгезії, міграції, росту та диференціювання клітин [10]. Саме зміни сироваткового вмісту цього опсоніну є ранньою ознакою пошкодження міжклітинних взаємодій ендотеліоцитів. Фібронектин плазми крові антигенно ідентичний фібронектину на поверхні клітин ендотелію і має властивість руйнуватися під впливом ліпополісахаридів стінок грамнегативних бактерій, лейкоцитарними протеазами за підвищеної активності протеолітичних ферментів, що активуються у відповідь на ішемічне пошкодження чи запальної відповіді, тощо [8, 9, 10].

У наших попередніх дослідженнях було показано вірогідне підвищення в плазмі крові у хворих із загостренням дискогенної попереково-крижової радикулопатії таких факторів ендотеліальної дисфункції як розчинні молекули судинної адгезії (sVCAM - 1) та розчинний Е-селектин (sE- селектин) [3].

Таким чином, можна думати, що спостерігається певний дисбаланс ангіогенних та антиангіогенних факторів у даного контингенту хворих, що потребує подальших досліджень, і що, можливо, зможе пояснити механізми спонтанної резорбції міжхребцевого диску.

Виявлений нами медіаторний ендотеліальний дисбаланс в плазмі крові хворих на дискогенні поперекові радикулопатії підтверджується порушенням ендотеліальної функції.

У результаті проведених нами досліджень було встановлено, що показники ендотеліальної вазодилатації плечової артерії в контрольній групі хворих становили 18,95 \pm 0,25%, що відповідає умовній нормі, описаній у літературі [7]. У групі досліджених хворих із корінцевими синдромами аналогічні показники становили 11,72 \pm 0,3% (порівняно з контролем, $p < 0,01$).

Висновки

У пацієнтів молодого віку, які страждають на хронічну дискогенну поперекову радикулопатію спостерігаються ознаки хронічного запального процесу з розвитком ендотеліальної дисфункції та зниженням цереброваскулярного резерву.

Перспективи подальших досліджень

З урахуванням виявлених змін перспективним є подальше дослідження функції ендотелію у хворих на неврологічні прояви остеохондрозу хребта з метою уточнення механізмів розвитку ендотеліальної дисфункції та її впливу на церебральний кровообіг. Однак уже на цьому етапі досліджень отримані дані свідчать про необхідність включення в комплексне лікування хворих на неврологічні прояви остеохондрозу ендотеліотропних засобів.

Список літератури

- 1.Бойко АН. Боль в нижней части спины - новые патогенетические подходы к терапии. Российский медицинский журнал. 2014;22:16-33.
- 2.Гайдар БВ, Свистов ЛВ, Храпов КН. Полуколичественная оценка ауторегуляции кровоснабжения головного мозга в норме. Журнал неврологии и психиатрии.2000;6:39-41.
- 3.Кричун ИИ, Шахид Ф. Показатели состояния эндотелия у больных молодого возраста с обострением хронической дискогенной люмбагии. Евразийское Научное Объединение. 2017; 1(23):87-89.
- 4.Марченко ЖС, Лукина ГВ. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита. Науч.-практ. ревматол. 2005;1:3-10.
- 5.Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Боль в спине. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009.356 с.
- 6.Радченко ВО. Экспериментальные аспекты моделирования грыжи межпозвоночного диска (аналитический обзор литературы). Боль, суставы, позвоночник. 2011;2:88-93.
- 7.Celemajer DM, Sorensen KE, Gooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet.1992;340:1111-1115.
- 8.Ikeda M. Expression of vascular endothelial growth factor isoforms and their receptors Flt-1, KDR, and neuropilin-1 in synovial tissues of rheumatoid arthritis. J. Pathol.2000;191:426-433.
- 9.Hatakeyama M. Interleukin-1 induces the expression of vascular endothelial growth factor in human pericardial mesothelial cells. Heart vessels.2007;22:123-127.
- 10.Pancov R, Yamada KM. Fibronectin at a glance. J.Cell Science.2002;115:3861-3863.
- 11.Ballara S. Raised serum endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. Arth. Rheum. 2001;44(9):2055-2064.
- 12.Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor-1: a dual regulator for angiogenesis. Angiogenesis.2006;9:225-230.

References

- 1.Bojko AN. Bol' v nizhnej chasti spiny - novye patogeneticheskie podhody k terapii [Pain in the lower back - new pathogenetic approaches to therapy]. Rosijskij medicinskij zhurnal.2014; 22:16-33. (in Russian).
- 2.Gajdar BV, Svistov LV, Hrapov KN. Polukolichestvennaja

ocenka autoreguljacji krovosnabzhenija golovno mozga v norme [A semi-quantitative assessment of autoregulation of blood supply to the brain is normal]. Zhurnal nevrologii i psichiatrii.2000;6:39-41. (in Russian).

3.Krichun II, Shadid F. Pokazateli sostojanie jendotelija u bol'nyh mladogo vozrasta s obostreniem hronicheskoy diskogennoj l'jumbalgii [Indicators of the state of the endothelium in young patients with exacerbation of chronic discogenic lumbalgia]. Evrazijskoe Nauchnoe Ob#edinenie.2017;1(23):87-89. (in Russian).

4.Marchenko ZhS, Lukina GV. Rol' sosudistogo jendotelial'nogo faktora rosta v patogeneze revmatoidnogo artrit [The role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis]. Nauch.-prakt. revmatol. 2005;1:3-10. (in Russian).

5.Podchufarova EV, Jahno NN. Bol' v spine [Backache]. Moskva: GJeOTAR-Media; 2009.356 s. (in Russian).

6.Radchenko VO. Jeksperimental'nye aspekty modelirovanija gryzhi mezhpozvonocnogo diska (analiticheskij obzor literatury)

[Experimental aspects of the herniation of the intervertebral disc (analytical review of literature)]. Bol', sustavy, pozvonocnik. 2011;2:88-93. (in Russian).

7.Celemajer DM, Sorensen KE, Gooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet.1992;340:1111-1115.

8.Ikeda M. Expression of vascular endothelial growth factor isoforms and their receptors Flt-1, KDR, and neuropilin-1 in synovial tissues of rheumatoid arthritis. J. Pathol.2000;191:426-433.

9.Hatakeyama M. Interleukin-1 induces the expression of vascular endothelial growth factor in human pericardial mesothelial cells. Heart vessels.2007;22:123-127.

10. Pancov R, Yamada KM. Fibronectin at a glance. J.Cell Science.2002;115:3861-3863.

11.Ballara S. Raised serum endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. Arth. Rheum. 2001;44(9):2055-2064.

12.Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor-1: a dual regulator for angiogenesis. Angiogenesis.2006;9:225-230.

Відомості про автора:

Шадід Фаді Х. Ф. - аспірант кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології, Вищий державний медичний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці, Україна

Сведенья об авторе:

Шадид Фади Х. Ф. - аспирант кафедры нервных болезней, психиатрии и медицинской психологии, Высшее государственное учебное заведение Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы, Украина

Information about author:

Shadid Fadi Haza Fayaz - post-graduate student of the Department of Nervous Diseases, Psychiatry and Medical Psychology at Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Стаття надійшла до редакції 15.10.2017

Рецензент – проф.В.Л. Васюк

© Шадід Фаді Хаза Файяз, 2017