

Поліморфізм гена альдостерон синтетази (CYP11b2) та структурні показники лівого шлуночка в пацієнтів з ІХС, постінфарктним кардіосклерозом

М. М. Долженко¹, В. Є. Досенко², Л. Є. Лобач¹

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна, ²Інститут фізіології імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова:

поліморфізм гена, CYP11B2–344C/T, ішемічна хвороба серця, склероз, фактори ризику, структурні показники лівого шлуночка.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 6(105). – С. 716–725

DOI:

10.14739/2310-1210.2017.6.114676

E-mail:

lidialobach@gmail.com

Мета роботи – дослідити можливий вклад поліморфізму гена альдостерон синтетази (CYP11B2) на перебіг захворювання та структурні показники ЛШ у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, постінфарктним кардіосклерозом.

Матеріали та методи. На кафедрі кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (НМАПО) проведено загальноклінічне обстеження 100 пацієнтів із ПІК (57,3 ± 8,9 року). Генетичне тестування здійснили методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу в Інституті фізіології імені О. О. Богомольця НАН України. Усім хворим виконали еходоплерографічне дослідження (ЕхоКГ) серця. Критерії виключення – гемодинамічно значущі ураження клапанів серця, хронічні обструктивні захворювання легень, постійна або тимчасова кардіостимуляція, гостра серцева недостатність, імплантований кардіовертер-дефібрилятор, постійна форма фібриляції передсердь. Статистичний аналіз результатів здійснили з використанням програми Microsoft Excel, статистичної програми SPSS (версія 20, США). Вірогідними вважали розбіжності при $p < 0,05$. Результати представлені у вигляді $M \pm \sigma$.

Результати. Стеноз ствола лівої коронарної артерії (ЛКА) спостерігався в 25,9 % випадків у підгрупі варіанта ТТ. У підгрупі ТС варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази частота ураження ствола ЛКА становила 13,9 %. Не було жодного випадку ураження ствола ЛКА в підгрупі СС, що мало статистичну значущість, якщо порівнювати з підгрупою ТТ варіанта поліморфізму ($p = 0,048$). Під час аналізу клінічних даних найвираженіші прояви стенокардії напруги були в підгрупах ТТ і ТС: 73,3 % та 72,7 % порівняно з СС підгрупою – 40 %, вірогідно для обох підгруп ($P_{1,2} = 0,95$, $P_{1,3} = 0,039$, $P_{2,3} = 0,029$). При аналізі морфологічних характеристик ЛШ найменші показники маси ЛШ виявлені у підгрупі СС варіанта поліморфізму ($190,5 \pm 52,1$ г) порівняно з показниками маси ЛШ у підгрупі ТТ ($231,00 \pm 55,21$ г, $P = 0,03$) і ТС ($197,421 \pm 63,15$, $P > 0,05$) варіанта. Статистично значущою була також різниця між даними підгрупи ТТ і ТС варіанта поліморфізму ($P = 0,01$). Найменший індекс маси міокарда ЛШ виявлено в підгрупі ТС варіанта поліморфізму порівняно з показниками підгрупи ТТ варіанта (98,0 ± 29,25 проти 113,23 ± 26,63 г/м², $P = 0,017$). При аналізі показників ІКДР ЛШ між підгрупами поліморфізму найменший показник був у підгрупі СС поліморфізму з вірогідною різницею порівняно з даними пацієнтів підгрупи ТС поліморфізму гена альдостерон синтетази ($2,38 \pm 0,17$ проти $2,56 \pm 0,26$ см/м² відповідно, $P = 0,02$). Найменший показник ІКСР ЛШ виявлений у підгрупі СС варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази порівняно з даними пацієнтів підгруп ТТ і ТС варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази ($1,51 \pm 0,2$ проти $1,88 \pm 0,5$ та $1,83 \pm 0,37$ см/м², $P_{1,3} = 0,02$ і $P_{2,3} = 0,005$). Найменший ІКДО ЛШ також виявлений у підгрупі пацієнтів СС варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази порівняно з даними двох інших підгруп, із вірогідною різницею з даними пацієнтів ТС варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази ($54,2 \pm 10,7$ проти $68,1 \pm 17,7$ мл/м², $P = 0,01$).

Висновки. У пацієнтів із ТТ і ТС варіантом поліморфізму гена альдостерон синтетази виявлена виражена частота ураження стовбура ЛКА порівняно з пацієнтами підгрупи СС варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази, в яких атеросклеротичного ураження ствола ЛКА не виявлено. У пацієнтів із ТТ і ТС варіантами поліморфізму гена альдостерон синтетази прояви стенокардії напруги мали вищу градацію порівняно з СС варіантом поліморфізму гена альдостерон синтетази. У підгрупі СС варіанта порівняно з ТТ виявлені вірогідно менші ІММ, ІКДР, ІКСР, ІКДО, ІКСО при більшій відносній товщині стінок ЛШ. У хворих у підгрупі ТТ варіанта поліморфізму показник ФВ був вірогідно нижчим порівняно з даними хворих підгрупи СС варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази.

Ключевые слова:

поліморфізм гена, CYP11B2–344C/T, ішемічна хвороба серця, склероз, фактори ризику, структурні показники лівого шлуночка.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 6(105). – С. 716–725

Полиморфизм гена альдостерон синтетази (CYP11B2) и структурные показатели левого желудочка у пациентов с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом

М. Н. Долженко, В. Е. Досенко, Л. Е. Лобач

Цель работы – исследовать возможный вклад полиморфизма гена альдостерон синтетази (CYP11B2) на течение заболевания и структурные показатели ЛЖ у пациентов с ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом.

Материалы и методы. На кафедре кардиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П. Л. Шупика проведено общеклиническое обследование 100 пациентов с ПИК (57,3 ± 8,9 года). Генетическое тестирование проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в Институте физиологии имени А. А. Богомольца НАН Украины. Всем больным проведено эходоплерографическое исследование (ЭхоКГ) сердца. Критериями исключения были гемодинамически значимые поражения клапанов сердца, хронические обструктивные заболевания легких, постоянная или временная кардиостимуляция, острая сердечная недостаточность, имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, постоянная форма фибрилляции предсердий. Статистический анализ результатов проводили с использованием программы Microsoft Excel, статистической программы SPSS (версия 20, США). Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Полученные результаты представлены в виде $M \pm \sigma$.

Результаты. Стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА) наблюдался в 25,9 % случаев в подгруппе варианта ТТ. В подгруппе ТС варианта полиморфизма гена альдостерон синтетазы частота поражения ствола ЛКА – 13,9 %. Не было ни одного случая поражения ствола ЛКА в подгруппе СС, что имело статистическую значимость, если сравнивать с подгруппой ТТ варианта полиморфизма ($P = 0,048$). При анализе клинических данных наиболее выраженные проявления стенокардии напряжения были в подгруппах ТТ и ТС: 73,3 % и 72,7 % по сравнению с СС подгруппой, 40 % достоверно для обеих подгрупп ($P_{1,2} = 0,95$, $P_{1,3} = 0,039$, $P_{2,3} = 0,029$). При анализе морфологических характеристик ЛЖ наименьшие показатели массы ЛЖ выявлены в подгруппе СС варианта полиморфизма ($190,5 \pm 52,1$ г) по сравнению с показателями массы ЛЖ в подгруппе ТТ ($231,00 \pm 55,21$ г, $P = 0,03$) и ТС ($197,421 \pm 63,15$, $P > 0,05$) варианта. Статистически значимой была также разница между данными подгруппы ТТ и ТС варианта полиморфизма ($P = 0,01$). Наименьший индекс массы миокарда ЛЖ выявлен в подгруппе ТС варианта полиморфизма по сравнению с показателями подгруппы ТТ варианта ($98,0 \pm 29,25$ против $113,23 \pm 26,63$ г/м², $P = 0,017$). При анализе показателей ИКДР ЛЖ между подгруппами полиморфизма наименьший показатель был в подгруппе СС полиморфизма с достоверной разницей по сравнению с данными пациентов подгруппы ТС полиморфизма гена альдостерон синтетазы ($2,38 \pm 0,17$ против $2,56 \pm 0,26$ см/м² соответственно, $P = 0,02$). Наименьший показатель ИКСР ЛЖ обнаружен в подгруппе СС варианта полиморфизма гена альдостерон синтетазы по сравнению с данными пациентов подгрупп ТТ и ТС варианта полиморфизма гена альдостерон синтетазы ($1,51 \pm 0,2$ против $1,88 \pm 0,5$ и $1,83 \pm 0,37$ см/м², $P_{1,3} = 0,02$ и $P_{2,3} = 0,005$). Самый маленький ИКДО ЛЖ также обнаружен в подгруппе пациентов СС варианта полиморфизма гена альдостерон синтетазы при сравнении с данными двух других подгрупп, с достоверной разницей при сравнении с данными пациентов ТС варианта полиморфизма гена альдостерон синтетазы ($54,2 \pm 10,7$ против $68,1 \pm 17,7$ мл/м², $P = 0,01$).

Выводы. У пациентов с ТТ и ТС вариантом полиморфизма гена альдостерон синтетазы частота поражения ствола ЛКА была выше по сравнению с пациентами подгруппы СС варианта полиморфизма гена альдостерон синтетазы, у которых атеросклеротического поражения ствола ЛКА не обнаружено. У пациентов с ТТ и ТС вариантами полиморфизма гена альдостерон синтетазы проявления стенокардии напряжения имели более высокую градацию по сравнению с СС вариантом полиморфизма гена альдостерон синтетазы. В подгруппе СС варианта по сравнению с ТТ обнаружены достоверно меньшие значения ИММ, ИКДР, ИКСР, ИКДО, ИКСО при большей относительной толщине стенок ЛЖ. У больных в подгруппе ТТ варианта полиморфизма показатель ФВ был достоверно ниже при сравнении с данными больных подгруппы СС варианта полиморфизма гена альдостерон синтетазы.

Aldosterone synthetase gene (CYP11B2) polymorphism and structural parameters of the left ventricle in patients with coronary heart disease, postinfarction cardiosclerosis

M. N. Dolzhenko, V. Ye. Dosenko, L. Ye. Lobach

Purpose of the work – to investigate the possible contribution of aldosterone synthetase gene (CYP11B2) polymorphism to the disease course and structural parameters of LV in patients with coronary heart disease, postinfarction cardiosclerosis.

Materials and methods. General clinical examination of 100 patients with postinfarction cardiosclerosis was done at the Cardiology Department of P. L. Shupyk NMAPE. Genetic testing was performed by polymerase chain reaction in real time at the Bogomolets Institute of Physiology, Kyiv, Ukraine. Exclusion criteria were hemodynamically significant valvular heart diseases, chronic obstructive pulmonary diseases, permanent or temporary heart pacing, acute heart failure and implanted cardioverter-defibrillator, permanent atrial fibrillation. Statistical analysis of the results was performed using Microsoft Excel, the statistical program SPSS (version 20, US). The results obtained are presented as $M \pm \sigma$.

Results. The stenosis of the left main coronary artery was observed in 25.9 % of cases in the subgroup of the TT variant. It should be noted that in the TC subgroup of aldosterone synthase gene variant polymorphism the incidence of the left main coronary artery lesion was 13.9 %. There has been no single case of left main coronary artery lesion in the SS subgroup with little statistical significance in comparison with the subgroup of TT variant of the polymorphism ($P = 0.048$). In the analysis of clinical data the most marked manifestations of angina pectoris were in subgroups of TT and TC – 73.3 % and 72.7 %, respectively, compared with CC subgroup – 40 %, reliable for both subgroups ($P_{1,2} = 0.95$, $P_{1,3} = 0.039$, $P_{2,3} = 0.029$). In the analysis of LV morphological characteristics the smallest indices of the LV mass have been revealed in the CC subgroup of the polymorphism variant (190.5 ± 52.1 g), compared with the LV mass values in the TT subgroup (231.00 ± 55.21 g, $P = 0.03$) and TC (197.421 ± 63.15 , $P > 0.05$). A statistically significant difference has been also observed between the TT and TC subgroups of the polymorphism variant data ($P = 0.01$). The smallest index of LV myocardial mass has been revealed in the TC subgroup of the polymorphism variant compared with the TT variant subgroup (98.0 ± 29.25 versus 113.33 ± 26.63 g/m², $P = 0.017$). In the analysis of left ventricle diastolic diameter index between subgroups of polymorphism the smallest parameter was in the CC subgroup of polymorphism with a significant difference in comparison with the data of the aldosterone synthetase gene polymorphism TC subgroup patients (2.38 ± 0.17 vs. 2.56 ± 0.26 cm/m², respectively, $P = 0.02$). The lowest left ventricle systolic diameter index was detected in CC variant of aldosterone synthetase gene polymorphism subgroup in comparison with the data of patients in the TT and TC variants of aldosterone synthetase gene polymorphism subgroups (1.51 ± 0.2 vs. 1.88 ± 0.5 and 1.83 ± 0.37 cm/m², $p_{1,3} = 0.02$ and $p_{2,3} = 0.005$). The smallest left ventricle diastolic volume index was also found in the CC variant of aldosterone synthetase gene polymorphism subgroup in comparison with the other two subgroups data with a significant difference in the data of TC variant of aldosterone synthetase gene polymorphism patients (54.2 ± 10.7 versus 68.1 ± 17.7 ml/m², $P = 0.01$).

Conclusions. Patients with TT and TC variants of aldosterone synthetase gene polymorphism demonstrated higher incidence of the left main coronary artery lesion in comparison with the patients of the CC variant of aldosterone synthetase gene polymorphism subgroup, who have not had atherosclerotic lesion of the left main coronary artery. In patients with TT and TC variants of aldosterone synthetase gene polymorphism manifestations of angina pectoris had a higher gradation compared to the CC variant of aldosterone synthetase gene polymorphism. Significantly lower values of left ventricle diastolic diameter index, systolic diameter index and diastolic volume index have been found in the CC variant subgroup in comparison with TT variant. Patients in TT variant of polymorphism subgroup had significantly reduced ejection fraction in comparison with the CC subgroup.

Key words:

gene polymorphism, CYP11B2-344C/T, ischemic heart disease, sclerosis, infarction risk factors, structural characteristics of the left ventricle.

Zaporozhye medical journal
2017; 19 (6), 716–725

Активация ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, як відомо, є одним з основних чинників ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) у пацієнтів після інфаркту міокарда (ІМ) [1–4]. Відомо, що доведений вплив поліморфізму гена альдостерон синтетази на рівень альдостерону [5,6], артеріального тиску (АТ) [7–9], структуру ЛШ і функцію ЛШ [10,11,24]. Раніше авторами опубліковані дані щодо впливу поліморфізму гена альдостерон синтетази на ризик розвитку ІМ [21] і взаємозв'язок з основними факторами серцево-судинного ризику [22]. Дилатація ЛШ після ІМ призводить до активації нейрогормональної системи. Виявлено, що стимуляція синтезу альдостерону в деяких пацієнтів після ІМ призводить до ремоделювання ЛШ, що може впливати на достроковий прогноз [12–14]. У дальших дослідженнях висунута гіпотеза, що зміна рівня альдостерону може мати генетичне походження. Особливо помітно ця закономірність спостерігалась при заміні нуклеотиду цитазину на тимідин у позиції 2344 в регуляторній ділянці гена альдостерон синтетази (CYP11B2), що супроводжувалось збільшенням маси міокарда та порушенням наповнення ЛШ у здорових молодих дорослих пацієнтів [10], а також підвищенням рівня АТ у деяких, але не у всіх групах пацієнтів [7,15,16]. Крім того, доведено, що певний поліморфізм гена альдостерон синтетази потенційно впливав на рівень альдостерону. Оскільки підвищений рівень альдостерону був пов'язаний зі збільшенням діаметра ЛШ і збільшенням його маси [15,17–19], висунута гіпотеза, що ремоделювання лівого шлуночка після гострого ІМ може бути спричинене поліморфізмом гена альдостерон синтетази [20]. Під час дослідження взаємозв'язку поліморфізму гена альдостерон синтетази з гіпертрофією ЛШ у пацієнтів із різною етнічною приналежністю з використанням різних статистичних моделей, різних показників морфології та функції ЛШ результати часто були суперечливими [25–29]. У нещодавньому мета-аналізі [11] підсумовані результати досліджень із метою виявлення взаємозв'язку між поліморфізмом гена альдостерон синтетази та морфологічними й функціональними особливостями ЛШ, включаючи кінцевий діастолічний розмір (КДР) ЛШ, кінцевий систолічний розмір (КСР) ЛШ, масу лівого шлуночка/індекс маси міокарда ЛШ, товщину задньої стінки (ТЗС) ЛШ, товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП). У цьому мета-аналізі під час оцінювання залежності варіантів поліморфізму гена альдостерон синтетази CYP11B2–344C/T(rs1799998) головним виходом було те, що ехокардіографічні показники в середньому (КДД, КСД ЛШ) були більшими при варіанті СС, аніж при ТТ (включаючи 17 досліджень). Особи з СС варіантом мали більшу масу ЛШ/індекс маси ЛШ, аніж ТТ у підгрупах із нормальним тиском серед європеїдів ($n < 200$). Серед азіатів варіант ТТ асоційований із більшим розміром МШП, ТЗС ЛШ порівняно зі значно меншими значеннями СС варіанта.

Мета роботи

Дослідити можливий вклад поліморфізму гена альдостерон синтетази (CYP11B2) на перебіг захворювання та структурні показники ЛШ у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), постінфарктним кардіосклерозом (ПІК).

Матеріали і методи дослідження

На кафедрі кардіології НМАПО імені П. Л. Шупика здійснили загальноклінічне обстеження 100 пацієнтів із ПІК ($57,3 \pm 8,9$ року).

Генетичне тестування проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЦР) у режимі реального часу в Інституті фізіології імені О. О. Богомольця НАН України. Матеріал дослідження – венозна кров хворих на ІХС, ПІК.

Забір крові виконали за стандартною методикою в моновети з використанням як антикоагулянта кальцієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти з дальшим заморожуванням зразків та їх зберіганням при температурі -20°C .

ДНК виділяли з цільної крові, використовуючи набори Diatom™ Prep 200 («Лабораторія Ізоген», Російська Федерація) відповідно до протоколу виробника. Концентрацію ДНК визначали за допомогою спектрофотометра NanoDrop ND1000 (NanoDrop Technologies Inc., США).

Алельний поліморфізм гена альдостерон синтетази CYP11B2–344C/T (rs1799998) визначали з застосуванням TaqMan® SNP Assay C__8896484_10 і 7500 Fast Real Time PCR System («Applied Biosystems», США). Для ампліфікації брали 0,5 мкл ДНК і додавали до суміші, що містила 10 мкл 2-кратного TaqMan PCR Master Mix, 0,5 мкл 40-кратного TaqMan® SNP Assay C__8896484_10, об'єм доводили до 20 мкл деіонізованою водою. Програма ампліфікації складалась з 50 циклів (денатурація – 92°C , 15 с, гібридизація та елонгація – 60°C , 1 хв), після чого здійснювали аналіз із дискримінації алелів.

За результатами ПЦР відповідно до варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази пацієнтів поділили на три групи: ТТ, ТС і СС. У дослідженні порівнювались показники щодо розподілу на варіанти поліморфізму гена альдостерон синтетази.

Усім хворим здійснено еходоплерографічне дослідження (ЕхоКГ) згідно з рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії (ASE) та Європейської асоціації кардіоваскулярної візуалізації [23] з використанням ехокардіографічного апарата «KONTRON MEDICAL» IMAGIC Agile.

Лінійні виміри товщини міжшлуночкової перетинки (МШП), товщини задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ) і внутрішніх розмірів ЛШ здійснювали з парастернальної позиції по довгій осі ЛШ. Внутрішні розміри ЛШ (КДР і КСР відповідно) та товщину стінок вимірювали в поперечній осі ЛШ на рівні кінців стулок мітрального клапана у В-режимі. Для отримання волюмометричних вимірів використовували парастернальний підхід по короткій осі ЛШ на рівні папілярних м'язів та апікальні 4- та 2-камерні площини у В-режимі з використанням ручного обведення ендокардіальних меж. Розрахунок маси ЛШ виконували з застосуванням лінійних вимірів у В-режимі. Для розрахунку маси ЛШ використовували формулу, виходячи з лінійних розмірів, що рекомендована ASE, основу на моделі ЛШ як витягнутого еліпса:

$$\text{ММ ЛШ} = 0,8 \times \{1,04\{(\text{КДР} + 3\text{Зсд} + \text{МШПд})^3 - \text{КДР}^3\} + 0,6 \text{ г},$$

де Зсд і МШПд – кінцево-систолічна товщина задньої стінки ЛШ і міжшлуночкової перетинки відповідно, КДР – кінцево-діастолічний розмір ЛШ.

Ця формула є адекватною для застосування в пацієнтів без значних порушень геометрії ЛШ (наприклад, у хворих із гіпертензією).

Підрахунок відносної товщини стінок (ВТС) ЛШ здійснювали за формулою:

$$\text{ВТС ЛШ} = 2 \times \text{ТЗС ЛШ/КДР ЛШ.}$$

Фракція викиду (ФВ) ЛШ оцінювалась у В-режимі за формулою Тейхольца при правильній геометрії ЛШ і за біплановим методом дисків (модифікована формула Симпсона) при її порушенні.

Лінійний розмір лівого передсердя (ЛП) вимірювався наприкінці систоли шлуночків перпендикулярно до повздовжньої осі кореня аорти на рівні синусів кореня аорти. Об'єм ЛП оцінений із застосуванням біпланової формули «площа – довжина» з використанням максимальної площі ЛП, яка отримана методом планіметрії відповідно до апікальних 4- та 2-камерної позицій.

Індексацію всіх показників здійснювали відносно площини поверхні тіла пацієнта.

Для перевірки рівноваги Харді–Вайнберга використовували SNPAnalyzer (веб-програмне забезпечення). Статистичний аналіз результатів здійснили з використанням програми Microsoft Excel, статистичної програми SPSS (версія 20, США). При аналізі враховували характер розподілу ознак з урахуванням критерію Шапіро–Уїлка. Визначали середні значення та їхні стандартні відхилення. Результати представлені у вигляді $M \pm \sigma$. Розбіжності середніх значень вважали статистично значущими при $P < 0,05$. Для аналізу ЕХО КГ-даних у трьох групах пацієнтів виконаний багатовимірний дисперсійний аналіз із використанням багатовимірної загальної лінійної моделі, при цьому варіант поліморфізму був фіксованим фактором, а ЕХО КГ показники пацієнтів – залежними перемінними з довірчим інтервалом 95 %. Рівність дисперсій між групами визначалася за критерієм Лівіна. Для спостереження за середніми показниками використовували поправку Бонферроні.

Критеріями виключення були гемодинамічно значущі ураження клапанів серця, хронічні обструктивні захворювання легенів, постійна або тимчасова кардіостимуляція, гостра серцева недостатність, імплантований кардіовертер-дефібрилятор, постійна форма фібриляції передсердь.

Генотипування поліморфізму СYP11B2–344С/Т у пацієнтів із ПІК виявило таке співвідношення гомозигот ТТ, гетерозигот ТС і гомозигот СС: 33, 50, 12 % відповідно. Розподіл генотипів відповідав закону Харді–Вайнберга. Середній вік пацієнтів із ТТ варіантом поліморфізму – 55,64 \pm 9,79 року, пацієнтів із ТС варіантом – 57,764 \pm 7,84 року, пацієнтів із СС варіантом – 60,08 \pm 10,65 року. Підгрупи з ТТ, ТС і СС варіантами не відрізнялись за статтю, індексом маси тіла (ІМТ) (28,6 \pm 4,14, 28,8 \pm 12,4, 45 \pm 11,37 кг/м² відповідно). Операція АКШ проведена в 9 % у підгрупі пацієнтів із ТТ варіантом, в 5,45 % – в підгрупі з ТС варіантом та у 8,3 % – в пацієнтів із СС варіантом поліморфізму гена альдостерон синтетази. Діагноз гіпертонічної хвороби найчастіше встановлювався в пацієнтів СС підгрупи поліморфізму порівняно з іншими двома підгрупами ТТ і ТС: 91,7 % проти 72,7 % та 74,5 % відповідно, що, однак, не продемонструвало статистичної значущості ($P_{1,2} = 0,85$, $P_{1,3} = 0,18$, $P_{2,3} = 0,18$). Рівень стентування коронарних артерій також статистично не відрізнявся у трьох підгрупах: 66,7, 58,2 та 58,3 % відповідно в підгрупі ТТ, ТС і СС варіантів гена полімор-

фізму альдостерон синтетази. Не виявлено сімейної захворюваності на цукровий діабет (ЦД) серед пацієнтів підгрупи СС варіанта поліморфізму, тоді як у пацієнтів ТТ варіанта в 9,1 % та СС варіанта – в 10,9 % виявлено позитивний сімейний анамнез щодо ЦД, це, однак, не мало статистичної значущості. Найвищий рівень офісного систолічного артеріального тиску (САТ) виявився у групі з СС варіантом поліморфізму гена альдостерон синтетази – 139,3 \pm 18,3 мм рт. ст. порівняно з ТТ і ТС варіантами генотипу – 131,5 \pm 12,9 і 131,84 \pm 15,0 мм рт. ст. відповідно, що не мало статистичної значущості ($P_{1,3} = 0,12$, $P_{2,3} = 0,21$). Рівень діастолічного артеріального тиску (ДАТ) у підгрупах не відрізнявся. У підгрупі СС варіанта поліморфізму була найменша (неврогідно) ЧСС у порівнянні з ТТ і ТС варіантами поліморфізму – 70,60 \pm 16,20 і 64,818 \pm 8,35 уд/хв відповідно. Дані підсумовані в таблиці 1.

Аналізуючи перебіг ІХС, нестабільна стенокардія в анамнезі статистично не відрізнялась для трьох підгруп: 42,4, 50,9 і 41,67 % відповідно в підгрупах ТТ, ТС і СС поліморфізму. У підгрупі СС частішими (неврогідно) були повторні ІМ – 25 %, порівняно з ТТ і ТС підгрупами – по 18,18 %. За локалізацією ІМ підгрупи не мали статистично значущих розбіжностей. Так, ІМ передньої стінки найрідше виявлявся в підгрупі варіанта СС поліморфізму порівняно з ТТ і ТС підгрупами: 25 % проти 38,7 і 47,9 % відповідно. Поширення ураження на бокову стінку ЛШ було приблизно однаковим у підгрупі ТТ і ТС варіанта (32,3 і 35,4 % відповідно) порівняно з рідшим ураженням у підгрупі СС варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази (25 %), що не мало, проте, статистичної значущості. Частота ураження МШП ЛШ була майже однаковою у трьох підгрупах – 41,9, 41,7 і 41,7 % відповідно

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів при поділі на підгрупи залежно від варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази

Поліморфізм	ТТ (n = 33)	ТС (n = 55)	СС (n = 12)	P
Вік	55,64 \pm 9,79	57,764 \pm 7,84	60,08 \pm 10,65	$P_{1,2} = 0,26$ $P_{1,3} = 0,19$ $P_{2,3} = 0,39$
Стать ч/ж, n (%)	27/6 (82/18)	44/11 (80/20)	9/3 (75/25)	$P > 0,05$
ІМТ, кг/м ²	28,6 \pm 4,1	28,8 \pm 12,4	27,5 \pm 11,4	$P_{1,2} = 0,87$ $P_{1,3} = 0,37$ $P_{2,3} = 0,29$
АКШ	3 (9 %)	3 (5,45 %)	1 (8,3 %)	$P_{1,2} = 0,52$ $P_{1,3} = 0,9$ $P_{2,3} = 0,7$
Стентування, %	22 (66,67 %)	32 (58,18 %)	7 (58,3 %)	$P_{1,2} = 0,43$ $P_{1,3} = 0,6$ $P_{2,3} = 0,99$
Гіпертонічна хвороба, %	24 (72,7 %)	41 (74,5 %)	11 (91,67 %)	$P_{1,2} = 0,85$ $P_{1,3} = 0,18$ $P_{2,3} = 0,18$
Цукровий діабет, %	3 (9,1 %)	11 (20 %)	1 (8,3 %)	$P_{1,2} = 0,18$ $P_{1,3} = 0,9$ $P_{2,3} = 0,34$
Офісний САТ, мм рт. ст.	131,5 \pm 12,9	131,84 \pm 15,0	139,3 \pm 18,3	$P_{1,2} = 0,91$ $P_{1,3} = 0,12$ $P_{2,3} = 0,21$
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	83,85 \pm 13,44	82,758 \pm 8,47	83,20 \pm 10,35	$P_{1,2} = 0,72$ $P_{1,3} = 0,92$ $P_{2,3} = 0,92$
ЧСС, уд/хв	70,60 \pm 16,20	64,818 \pm 8,35	60,20 \pm 6,50	$P_{1,2} = 0,09$ $P_{1,3} = 0,18$ $P_{2,3} = 0,25$

Таблиця 2. Особливості перебігу ІХС у пацієнтів залежно від розподілу на поліморфізми гена альдостерон синтетази

Поліморфізм	ТТ (n = 33)	ТС (n = 55)	СС (n = 12)	P
Нестабільна стенокардія, %	14 (42,4 %)	28 (50,9 %)	5 (41,7 %)	$P_{1,2} = 0,44$ $P_{1,3} = 0,97$ $P_{2,3} = 0,56$
Повторний ІМ, %	6 (18,2 %)	10 (18,2 %)	3 (25 %)	$P_{1,2} = 1,0$ $P_{1,3} = 0,6$ $P_{2,3} = 0,59$
ІМ передньої стінки ЛШ, %	12 (38,7 %)	23 (47,9 %)	3 (25 %)	$P_{1,2} = 0,4$ $P_{1,3} = 0,4$ $P_{2,3} = 0,19$
ІМ бокової стінки ЛШ, %	10 (32,3 %)	17 (35,4 %)	3 (25 %)	$P_{1,2} = 0,77$ $P_{1,3} = 0,64$ $P_{2,3} = 0,49$
ІМ МШП ЛШ, %	13 (41,9 %)	20 (41,7 %)	5 (41,7 %)	$P_{1,2} = 0,98$ $P_{1,3} = 0,99$ $P_{2,3} = 1$
ІМ задньої стінки ЛШ, %	12 (36,4 %)	16 (33,3 %)	6 (50 %)	$P_{1,2} = 0,16$ $P_{1,3} = 0,77$ $P_{2,3} = 0,28$
Тромболізис, %	10 (32,3 %)	16 (33,3 %)	4 (33,3 %)	$P_{1,2} = 0,92$ $P_{1,3} = 0,95$ $P_{2,3} = 1$
ІХС спадковість, %	13 (39,4 %)	23 (41,8 %)	4 (33,3 %)	$P_{1,2} = 0,8$ $P_{1,3} = 0,71$ $P_{2,3} = 0,59$

Таблиця 3. Результати, що отримані при поділі пацієнтів із ПІК залежно від певного поліморфізму гена альдостерон синтетази (СYP11B2) під час аналізу даних КВГ

Поліморфізм	ТТ (n = 33)	ТС (n = 55)	СС (n = 12)	P
КВГ, %	27 (81,8 %)	36 (65,5 %)	8 (66,7 %)	$P_{1,2} = 0,1$ $P_{1,3} = 0,28$ $P_{2,3} = 0,9$
Стеноз ствола ЛКА, %	7 (25,9 %)	5 (13,9 %)	0	$P_{1,2} = 0,16$ $P_{1,3} = 0,05$ $P_{2,3} = 0,26$
Стеноз ПМШГ, %	21 (77,8 %)	25 (69,4 %)	6 (75 %)	$P_{1,2} = 0,4$ $P_{1,3} = 0,8$ $P_{2,3} = 0,74$
Стеноз ОГ ЛКА, %	9 (33,3 %)	12 (33,3 %)	2 (25 %)	$P_{1,2} = 0,97$ $P_{1,3} = 0,6$ $P_{2,3} = 0,65$
ПКА, %	13 (48,2 %)	15 (41,7 %)	5 (41,7 %)	$P_{1,2} = 0,9$ $P_{1,3} = 0,7$ $P_{2,3} = 1$
Ураження 2 судин і більше, %	14 (51,9 %)	15 (41,7 %)	4 (33,3 %)	$P_{1,2} = 0,35$ $P_{1,3} = 0,27$ $P_{2,3} = 0,59$

Таблиця 4. Клінічні прояви стенокардії напруги при поділі пацієнтів із ПІК залежно від певного поліморфізму гена альдостерон синтетази (СYP11B2)

Поліморфізм	ТТ (n = 33)	ТС (n = 55)	СС (n = 12)	P
ФК стенокардії, %	15 (45,5 %)	22 (40 %)	5 (41,7 %)	$P_{1,2} = 0,62$ $P_{1,3} = 0,87$ $P_{2,3} = 0,96$
1 ФК, %	0	1(4,5%)	1 (20 %)	$P_{1,2} = 0,22$ $P_{1,3} = 0,0083$ $P_{2,3} = 0,06$
2 ФК, %	4 (26,7 %)	5 (22,7 %)	2 (40 %)	$P_{1,2} = 1,0$ $P_{1,3} = 0,37$ $P_{2,3} = 0,37$
3 ФК, %	11 (73,3 %)	16 (72,7 %)	2 (40 %)	$P_{1,2} = 0,95$ $P_{1,3} = 0,039$ $P_{2,3} = 0,029$

у ТТ, ТС і СС підгрупах. Локалізація ІМ по задній стінці ЛШ була найчастішою для підгрупи СС варіанта – 50 % порівняно з підгрупами ТТ і ТС варіантів поліморфізму 36,4 і 33,3 % відповідно. Частота проведення тромболізу-су була зіставною: 32,3 % в підгрупі ТТ, 33,3 % – в підгрупі ТС, 33,3 % – в підгрупі СС варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази. Рівень сімейної захворюваності на ІХС статистично не відрізнявся для підгруп ТТ, ТС і СС варіантів поліморфізму (39,4, 23 та 33,3 % відповідно). Дані підсумовані в *таблиці 2*.

Усі пацієнти отримували стандартну терапію, включаючи антитромбоцитарну, бета-блокатори, іАПФ або БРА, статини.

Результати та їх обговорення

За даними, що отримали, рівень проведеної КВГ був зіставний у підгрупах 81,8, 65,5, 66,7 % відповідно. Стеноз ствола лівої коронарної артерії (ЛКА) спостерігався у 25,9 % випадків у підгрупі варіанта ТТ. Відзначимо, що в підгрупі ТС варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази частота ураження ствола ЛКА становила 13,9 %. Не було жодного випадку ураження ствола ЛКА в підгрупі СС, що мало статистичну значущість, якщо порівнювати з підгрупою ТТ варіанта поліморфізму ($P = 0,048$). Частота ураження передньої міжшлуночкової гілки (ПМШГ) ЛКА статистично не відрізнялась у трьох підгрупах: 77,8, 69,4, 75 % відповідно в підгрупі поліморфізму ТТ, ТС і СС ($P_{1,2} = 0,4$, $P_{1,3} = 0,8$, $P_{2,3} = 0,74$). Стеноз обвідної гілки (ОГ) ЛКА з найменшою частотою виявлявся в підгрупі варіанта СС – 25 % порівняно з підгрупою варіанта ТТ і ТС – по 33,3 %, що, однак, не мало статистичної значущості. Частота ураження правої коронарної артерії (ПКА) була найвищою ($P > 0,05$) у підгрупі ТТ варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази – 48,15 % порівняно з ТС і СС підгрупами – по 41,67 %. Багатосудинне ураження найрідше виявлялось в підгрупі СС варіанта – 33,3 % порівняно з підгрупою ТТ – 51,85 % та підгрупою ТС 41,67 % ($P_{1,2} = 0,27$, $P_{2,3} = 0,59$). Дані підсумовані у *таблиці 3*.

Клініка стенокардії напруги спостерігалася майже з однаковою частотою у трьох підгрупах: 45,5, 40 та 41,7 % відповідно в підгрупі ТТ, ТС, СС варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази ($P_{1,2} = 0,62$, $P_{1,3} = 0,87$, $P_{2,3} = 0,96$), однак у групі СС поліморфізму ступінь клінічних проявів був найлегшим. Так, перший ФК стенокардії напруги у підгрупі СС варіанта виявлявся найчастіше – у 20 %, тоді як у підгрупах ТТ і ТС варіантів поліморфізму рідше – 0 % та 4,5 % відповідно, що було вірогідним ($P_{1,2} = 0,22$, $P_{1,3} = 0,0083$, $P_{2,3} = 0,06$). Другий ФК стенокардії напруги частіше виявлявся в підгрупі СС варіанта – 40 %, тоді як у ТТ і ТС підгрупах – 26,7 та 22,7 % відповідно, що не мало статистичної значущості. Найбільш виражені прояви стенокардії напруги були у підгрупах ТТ і ТС – 73,3 та 72,7 % порівняно з СС підгрупою – 40 %, вірогідно для обох підгруп ($P_{1,2} = 0,95$, $P_{1,3} = 0,039$, $P_{2,3} = 0,029$).

При аналізі морфологічних характеристик ЛШ залежно від певного варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази розподіл показників у групі за критерієм Шапіро–Уїлка був нормальним. Найменші показники маси ЛШ виявлені в підгрупі СС варіанта поліморфізму ($190,5 \pm 52,1$ г) порівняно з показниками маси ЛШ у підгрупі ТТ ($231,00 \pm 55,21$ г, $P = 0,03$) і ТС ($197,421 \pm 63,15$ г,

$P > 0,05$) варіанта. Статистично значущою була також різниця між даними підгрупи ТТ і ТС варіанта поліморфізму ($P = 0,01$). Найменший індекс маси міокарда ЛШ виявлено в підгрупі ТС варіанта поліморфізму порівняно з показниками підгрупи ТТ варіанта ($98,0 \pm 29,25$ проти $113,23 \pm 26,63$ г/м², $P = 0,017$). Статистично значущої різниці за цим показником в інших підгрупах не виявлено. Найменший середній показник діаметра лівого передсердя спостерігався у підгрупі СС варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази порівняно з даними підгрупи ТТ варіанта ($3,6 \pm 0,17$ проти $3,93 \pm 0,51$ см, $P = 0,03$). Аналогічний показник у підгрупі ТС варіанта посідав проміжне положення ($3,87 \pm 0,5$ см) серед даних двох інших підгруп. ВТС ЛШ була найвищою у підгрупі СС варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази, що мало статистичну значущість при порівнянні з даними пацієнтів підгрупи ТТ ($0,50 \pm 0,13$ проти $0,40 \pm 0,08$ см, $P = 0,01$). Середні показники діаметра правого передсердя були приблизно однаковими у трьох підгрупах (ТТ, ТС і СС відповідно $3,49 \pm 0,43$, $3,55 \pm 0,5$ і $3,59 \pm 0,48$ см). Середні показники значення МШП ЛШ статистично не відрізнялись у трьох підгрупах: $1,14 \pm 0,23$, $1,09 \pm 0,2$ та $1,12 \pm 0,12$ см відповідно для підгруп ТТ, ТС і СС варіантів поліморфізму гена альдостерон синтетази. Так само не було статистичної різниці у трьох підгрупах при аналізі товщини вільної стінки ЛШ: для підгруп ТТ, ТС і СС варіанта поліморфізму $1,13 \pm 0,22$, $1,09 \pm 0,22$ та $1,12 \pm 0,12$ см відповідно. ФВ була найвищою в підгрупі СС варіанта поліморфізму ЛШ, порівняно з іншими підгрупами, що мало статистичну значущість порівняно з даними підгрупи ТТ варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази ($58,89 \pm 5,35$ проти $50,58 \pm 9,79$ %, $P = 0,02$). Найменший середній показник КДР ЛШ виявлений в підгрупі СС варіанта поліморфізму, що мало статистичну значущість при порівнянні з даними пацієнтів підгрупи ТТ варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази ($4,69 \pm 0,61$ проти $5,29 \pm 0,80$ см, $P < 0,01$) (рис. 1).

При аналізі показників індексу кінцево-діастолічного розміру (ІКДР) між підгрупами поліморфізму найменший показник був знов-таки у підгрупі СС поліморфізму з вірогідною різницею порівняно з даними пацієнтів підгрупи ТС поліморфізму гена альдостерон синтетази ($2,38 \pm 0,17$ проти $2,56 \pm 0,26$ см/м² відповідно, $P = 0,02$). Найменше середнє значення КСР спостерігалось у підгрупі пацієнтів СС варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази, що мало статистичну значущість порівнюючи з даними двох інших підгруп ТТ і ТС ($3,94 \pm 0,97$, $3,62 \pm 0,76$ та $3,02 \pm 0,57$ см відповідно для ТТ, ТС і СС варіантів, $P_{1,3} = 0,01$, $P_{2,3} = 0,03$). Найменший показник ІКСР виявлений у підгрупі СС варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази порівняно з даними пацієнтів підгруп ТТ і ТС варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази ($1,51 \pm 0,2$ проти $1,88 \pm 0,5$ та $1,83 \pm 0,37$ см/м², $P_{1,3} = 0,02$ та $P_{2,3} = 0,005$). Найменше середнє значення кінцево-діастолічного об'єму (КДО) ЛШ спостерігалось у підгрупі СС варіанта, що було правильним порівняно з даними пацієнтів підгрупи ТТ варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази ($108,67 \pm 30,48$ проти $144,67 \pm 49,36$ мл, $P = 0,04$). Найменший ІКДО також виявлений у підгрупі пацієнтів СС варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази порівняно з даними двох інших підгруп, з вірогідною різницею з даними пацієнтів

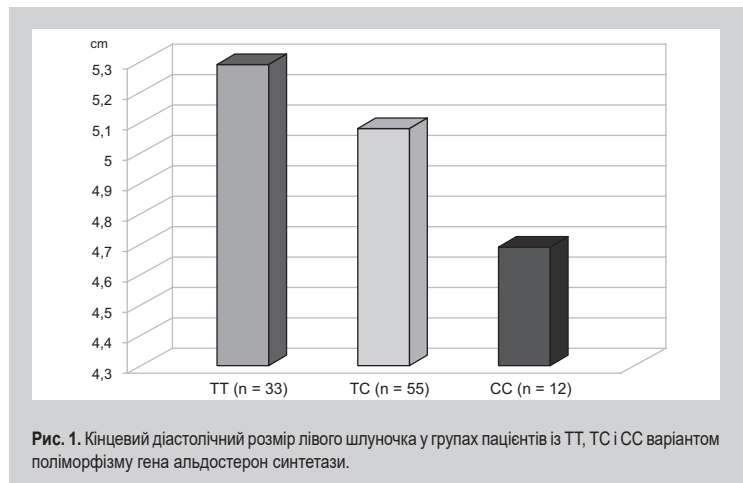


Рис. 1. Кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка у групах пацієнтів із ТТ, ТС і СС варіантом поліморфізму гена альдостерон синтетази.

Таблиця 5. Варіанти поліморфізму гена альдостерон синтетази (СYP11B2) та морфологічні характеристики ЛШ

Поліморфізм	ТТ (33)	ТС (55)	СС (12)	P
ММ ЛШ, г	231,00 ± 55,21	197,421 ± 63,15	190,5 ± 52,1	$P_{1,2} = 0,01$ $P_{1,3} = 0,03$ $P_{2,3} = 0,7$
ІММ ЛШ, г/м ²	113,23 ± 26,63	98,0 ± 29,25	99,67 ± 24,23	$P_{1,2} = 0,017$ $P_{1,3} = 0,13$ $P_{2,3} = 0,86$
ВТС ЛШ	0,40 ± 0,08	0,418 ± 0,07	0,50 ± 0,13	$P_{1,2} = 0,36$ $P_{1,3} = 0,01$ $P_{2,3} = 0,2$
ЛП, см	3,93 ± 0,51	3,87 ± 0,5	3,6 ± 0,17	$P_{1,2} = 0,6$ $P_{1,3} = 0,03$ $P_{2,3} = 0,07$
V ЛП, мл	70,44 ± 27,41	69,525 ± 38,12	56,67 ± 13,56	$P_{1,2} = 0,93$ $P_{1,3} = 0,25$ $P_{2,3} = 0,4$
ПП, см	3,49 ± 0,43	3,55 ± 0,5	3,59 ± 0,48	$P_{1,2} = 0,6$ $P_{1,3} = 0,5$ $P_{2,3} = 0,8$
МШП, см	1,14 ± 0,23	1,09 ± 0,2	1,12 ± 0,12	$P_{1,2} = 0,3$ $P_{1,3} = 0,55$ $P_{2,3} = 0,9$
Стінка ЛШ	1,13 ± 0,22	1,09 ± 0,22	1,12 ± 0,12	$P_{1,2} = 0,18$ $P_{1,3} = 0,89$ $P_{2,3} = 0,65$
ФВ ЛШ, %	50,58 ± 9,79	51,996 ± 14,28	58,89 ± 5,35	$P_{1,2} = 0,67$ $P_{1,3} = 0,02$ $P_{2,3} = 0,164$
КДР ЛШ, см	5,29 ± 0,80	5,08 ± 0,65	4,69 ± 0,61	$P_{1,2} = 0,17$ $P_{1,3} = 0,009$ $P_{2,3} = 0,06$
ІКДР, (см/м ²)	2,58 ± 0,4	2,56 ± 0,26	2,38 ± 0,17	$P_{1,2} = 0,78$ $P_{1,3} = 0,1$ $P_{2,3} = 0,02$
КСР ЛШ, см	3,94 ± 0,97	3,62 ± 0,76	3,02 ± 0,57	$P_{1,2} = 0,15$ $P_{1,3} = 0,01$ $P_{2,3} = 0,03$
ІКСР, (см/м ²)	1,88 ± 0,5	1,83 ± 0,37	1,51 ± 0,2	$P_{1,2} = 0,6$ $P_{1,3} = 0,02$ $P_{2,3} = 0,005$
КДО ЛШ, мл	144,67 ± 49,36	134,447 ± 40,13	108,67 ± 30,48	$P_{1,2} = 0,38$ $P_{1,3} = 0,04$ $P_{2,3} = 0,067$
ІКДО, (мл/м ²)	68,7 ± 24,61	68,1 ± 17,7	54,2 ± 10,7	$P_{1,2} = 0,9$ $P_{1,3} = 0,06$ $P_{2,3} = 0,01$
КСО ЛШ, мл	73,22 ± 42,63	61,908 ± 32,35	45,11 ± 17,02	$P_{1,2} = 0,16$ $P_{1,3} = 0,03$ $P_{2,3} = 0,09$
ІКСО, (мл/м ²)	37,0 ± 18,7	33,8 ± 18,7	22,3 ± 6,3	$P_{1,2} = 0,4$ $P_{1,3} = 0,01$ $P_{2,3} = 0,04$

Таблица 6. Критерий Лівіня перевірки рівності дисперсій

	F	ст. св. 1	ст. св. 2	Знч.
ММ ЛЖ	0,08	2	97	0,92
ІММ ЛЖ	0,82	2	97	0,44
ВТС ЛЖ	3,38	2	97	0,04
МШП	1,46	2	97	0,24
Стінка ЛШ	0,91	2	97	0,41
ФВ ЛШ	8,79	2	97	0,00
КДР ЛШ	0,47	2	97	0,63
КСР ЛШ	0,45	2	97	0,64

ТС варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази ($54,2 \pm 10,7$ проти $68,1 \pm 17,7$ мл/м², $P = 0,01$) Найменшим був середній показник кінцевого систолічного об'єму ЛШ у підгрупі варіанта СС ($45,11 \pm 17,02$ мл) порівняно з даними підгрупи ТТ і ТС варіанта ($73,22 \pm 42,63$ і $61,908 \pm 32,35$ мл відповідно, $P_{1,3} = 0,03$, $P_{2,3} = 0,09$). При аналізі ІКСО так само найменшій середній показник спостерігався в підгрупі пацієнтів СС варіанта порівняно з даними пацієнтів ТТ і ТС варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетази ($22,3 \pm 6,3$ проти $37,0 \pm 18,7$ і

Таблица 7. Множинні порівняння з поправкою Бонферроні

Залежна перемінна	(I) поліморфізм	(J) поліморфізм	Різниця середніх	Стандартна похибка	P	95 % довірчий інтервал	
						Нижня межа	Верхня межа
ММ ЛШ	ТТ	СС	34,90	19,963	0,251	-13,73	83,54
		ТС	25,79	13,040	0,152	-5,97	57,56
	СС	ТТ	-34,90	19,963	0,251	-83,54	13,73
		ТС	-9,11	18,868	1,000	-55,07	36,86
	ТС	ТТ	-25,79	13,040	0,152	-57,56	5,97
		СС	9,11	18,868	1,000	-36,86	55,07
ІММ ЛЖ	ТТ	СС	14,2424	8,93257	0,342	-7,5192	36,0040
		ТС	13,2742	5,83473	0,075	-0,9404	27,4889
	СС	ТТ	-14,2424	8,93257	0,342	-36,0040	7,5192
		ТС	-0,9682	8,44274	1,000	-21,5364	19,6001
	ТС	ТТ	-13,2742	5,83473	0,075	-27,4889	0,9404
		СС	0,9682	8,44274	1,000	-19,6001	21,5364
ВТС ЛЖ	ТТ	СС	-0,0795*	0,02729	0,013	-0,1460	-0,0131
		ТС	-0,0062	0,01783	1,000	-0,0496	0,0372
	СС	ТТ	0,0795*	0,02729	0,013	0,0131	0,1460
		ТС	0,0734*	0,02579	0,016	0,0105	0,1362
	ТС	ТТ	0,0062	0,01783	1,000	-0,0372	0,0496
		СС	-0,0734*	0,02579	0,016	-0,1362	-0,0105
МШП	ТТ	СС	-0,0427	0,07722	1,000	-0,2309	0,1454
		ТС	0,0487	0,05044	1,000	-0,0742	0,1716
	СС	ТТ	0,0427	0,07722	1,000	-0,1454	0,2309
		ТС	0,0914	0,07299	0,641	-0,0864	0,2692
	ТС	ТТ	-0,0487	0,05044	1,000	-0,1716	0,0742
		СС	-0,0914	0,07299	0,641	-0,2692	0,0864
Стінка ЛШ	ТТ	СС	0,0392	0,06141	1,000	-0,1104	0,1888
		ТС	0,0547	0,04011	0,528	-0,0431	0,1524
	СС	ТТ	-0,0392	0,06141	1,000	-0,1888	0,1104
		ТС	0,0155	0,05804	1,000	-0,1259	0,1569
	ТС	ТТ	-0,0547	0,04011	0,528	-0,1524	0,0431
		СС	-0,0155	0,05804	1,000	-0,1569	0,1259
ФВ ЛШ	ТТ	СС	-9,0379	3,91296	0,069	-18,5707	0,4949
		ТС	-2,4397	2,55594	1,000	-8,6665	3,7871
	СС	ТТ	9,0379	3,91296	0,069	-0,4949	18,5707
		ТС	6,5982	3,69839	0,233	-2,4119	15,6082
	ТС	ТТ	2,4397	2,55594	1,000	-3,7871	8,6665
		СС	-6,5982	3,69839	0,233	-15,6082	2,4119
КДР ЛШ	ТТ	СС	0,634242*	0,2229750	0,016	0,091029	1,177455
		ТС	0,103152	0,1456466	1,000	-0,251674	0,457977
	СС	ТТ	-0,634242*	0,2229750	0,016	-1,177455	-0,091029
		ТС	-0,531091*	0,2107477	0,040	-1,044516	-0,017666
	ТС	ТТ	-0,103152	0,1456466	1,000	-0,457977	0,251674
		СС	0,531091*	0,2107477	0,040	0,017666	1,044516
КСР ЛШ	ТТ	СС	0,7675*	0,27449	0,019	0,0988	1,4362
		ТС	0,2746	0,17930	0,387	-0,1622	0,7114
	СС	ТТ	-0,7675*	0,27449	0,019	-1,4362	-0,0988
		ТС	-0,4929	0,25944	0,181	-1,1249	0,1392
	ТС	ТТ	-0,2746	0,17930	0,387	-0,7114	0,1622
		СС	0,4929	0,25944	0,181	-0,1392	1,1249

33,8 ± 18,7 мл/м², P_{1,3} = 0,01, P_{2,3} = 0,04. Дані підсумовані в таблиці 5.

Для детального аналізу ЕХО КГ-даних у трьох групах пацієнтів проведений багатовимірний дисперсійний аналіз із використанням багатовимірної загальної лінійної моделі, при цьому варіант поліморфізму був фіксованим фактором, а ЕХО КГ показники пацієнтів – залежними перемінними з довірчим інтервалом 95 %. Рівність дисперсій між групами підтвердилась при визначенні критерію Лівіня (окрім показників ФВ) (табл. 6).

Для поглибленого спостереження за середніми показниками використовувалась поправка Бонферроні з урахуванням того, що спостерігалася рівність дисперсій між групами. При цьому підтвердилась статистична значущість щодо ВТС ЛШ, КДР ЛШ, КСР ЛШ і не збереглась щодо ММ ЛШ і ІММ ЛШ. (табл. 7).

Дані стосовно структурних показників ЛШ у різних наукових літературних джерелах щодо залежності від певного поліморфізму гена альдостерон синтетики суперечливі. Найбільш досліджене це питання для пацієнтів із гіпертонічною хворобою. Даних щодо залежності структурних показників ЛШ у пацієнтів з ІХС, ПІК – обмаль. Так, у великому мета-аналізі [11] виявлена залежність поліморфізму С гена альдостерон синтетики з більшими показниками КДР; КСР ЛШ. У нашому дослідженні результати мали протилежну закономірність. Також, на відміну від результатів нашого дослідження, особи з СС варіантом поліморфізму гена альдостерон синтетики мали більшу масу ЛШ/індекс маси ЛШ, аніж ТТ у підгрупах із нормальним тиском серед європеїдів (n < 200). Серед азіатів, згідно з цим мета-аналізом, варіант ТТ був асоційований із більшим розміром МШП, ТЗС ЛШ порівняно з суттєво меншими значеннями СС варіанта, як і у зіставленні з результатами нашого дослідження. У 2008 році Sookoian et al. [27] у своєму дослідженні продемонстрували, що в пацієнтів із –344Т алелем спостерігались більші розміри КДР і ЗС ЛШ порівняно з даними пацієнтів із –344С алелем, що збігається з даними, котрі отримали в дослідженні.

Висновки

1. У пацієнтів із ТТ і ТС варіантом поліморфізму гена альдостерон синтетики виявлена виражена частота ураження ствола ЛКА порівняно з пацієнтами підгрупи СС варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетики, в яких атеросклеротичного ураження стовбура ЛКА не виявлено.

2. У пацієнтів із ТТ і ТС варіантами поліморфізму гена альдостерон синтетики прояви стенокардії напруги мали вищу градацію порівняно з СС варіантом поліморфізму гена альдостерон синтетики.

3. У підгрупі СС варіанта в порівнянні з ТТ виявлено вірогідно менші ІММ, ІКДР, ІКСР, ІКДО, ІКСО при більшій відносній товщині стінок ЛШ, тобто збільшення ММ ЛШ спостерігалось внаслідок збільшення ІКДР при однаковій товщині стінок ЛШ.

4. У хворих у підгрупі ТТ варіанта поліморфізму показник ФВ був вірогідно нижчим порівняно з даними хворих підгрупи СС варіанта поліморфізму гена альдостерон синтетики.

Список літератури

- [1] Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril / J.L. Rouleau, M. Packer, L. Moye, et al. // J Am Coll Cardiol. – 1994. – Vol. 24. – P. 583–591.
- [2] White P.C. Disorders of aldosterone biosynthesis and action / P.C. White // N Engl J Med. – 1994. – Vol. 331. – P. 250–258.
- [3] Chronic mineralocorticoid excess and cardiovascular remodeling / K.T. Weber, Y. Sun, S.E. Campbell, et al. // Steroids. – 1995. – Vol. 60. – P. 125–132.
- [4] Genotype-phenotype relation- converting enzyme genotype in idiopathic dilated cardiomyopathy ships for the renin–angiotensin–aldosterone system in a normal population / F. Paillard, D. Chansel, E. Brand et al. // Am J Cardiol. – 1999. – Vol. 83. – P. 740–744.
- [5] Genetic determination of plasma aldosterone levels in essential hypertension / L. Pojoga, S. Gautier, H. Blanc, et al. // Am J Hypertens. – 1998. – Vol. 11. – P. 856–860.
- [6] Associations between aldosterone synthase gene polymorphism and the adrenocortical function in males / A. Hautanena, L. Lankinen, M. Kupari, et al. // Intern Med. – 1998. – Vol. 244. – P. 11–18.
- [7] Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese / S. Tamaki, N. Iwai, Y. Tsujita, M. Kinoshita // Hypertension. – 1999. – Vol. 33. – P. 266–270.
- [8] Aldosterone synthase gene polymorphism, stroke volume and age-related changes in aortic pulse wave velocity in subjects with hypertension / M.E. Safar, V. Cattani, P. Lacolley, et al. // J Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P. 1159–1166.
- [9] Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2 / E. Davies, C.D. Holloway, M.C. Ingram et al. Hypertension, 1999;33(2):703–707.
- [10] Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function / M. Kupari, A. Hautanen, L. Lankinen, et al. // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 569–575.
- [11] Association of echocardiographic left ventricular structure and –344C/T aldosterone synthase gene variant: A meta-analysis Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone / Lijuan Wang, Jiapeng Zhou, Bei Zhang et al. // System published online. – 2014. – 10 September.
- [12] Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril / J.L. Rouleau, M. Packer, L. Moye, et al. // J Am Coll Cardiol. – 1994. – Vol. 24. – P. 583–591.
- [13] White P.C. Disorders of aldosterone biosynthesis and action / P.C. White // N Engl J Med. – 1994. – Vol. 331. – P. 250–258.
- [14] Chronic mineralocorticoid excess and cardiovascular remodeling / K.T. Weber, Y. Sun, S.E. Campbell, et al. // Steroids. – 1995. – Vol. 60. – P. 125–132.
- [15] Lack of association between a polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure / H. Schunkert, C. Hengstenberg, S.R. Holmer et al. // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2255–2260.
- [16] Structural analysis and evaluation of the aldosterone synthase gene in hypertension / E. Brand, N. Chatelain, P. Mulatero et al. // Hypertension. – 1998. – Vol. 32. – P. 198–204.
- [17] Influence of arterial blood pressure and aldosterone on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension / D. Duprez, F. Bauwens, M.L. De Buyzere, et al. // Am J Cardiol. – 1993. – Vol. 71. – P. 17A–20A.
- [18] Left ventricular hypertrophy in asymptomatic essential hypertension: its relationship with aldosterone and the increase in sodium-proton exchanger activity / F. Navarro-Lopez, A. Coca, J.C. Pare et al. // Eur Heart J. – 1993. – Vol. 14(suppl J). – P. 38–41.
- [19] Neurohormonal activity and left ventricular geometry in patients with essential arterial hypertension / M. Muscholl, H. Schunkert, F. Muters et al. // Am Heart J. – 1998. – Vol. 135. – P. 58–66.
- [20] Evaluation of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism in patients with myocardial infarction / H. Schunkert, C. Hengstenberg, S.R. Holmer et al. // Hypertension. – 2000. – Vol. 35. – P. 704–709.
- [21] Лобач Л.Є. Вплив поліморфізму гена альдостеронсинтази (CYP11B2) на ризик розвитку інфаркту міокарда / Л.Є. Лобач, В.Є. Досенко, М.М. Долженко // Український кардіологічний журнал. – 2017. – №2. – С. 26–30.
- [22] Лобач Л.Є. Варіанти поліморфізму гена альдостерон синтетики (CYP11B2) та основні фактори серцево-судинного ризику / Л.Є. Лобач, В.Є. Досенко, М.М. Долженко // Запорозький медичний журнал. – 2016. – №6(99). – С. 4–11.
- [23] Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, C.L.P. Badano, V. Mor-Avi, et al. // European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. – 2015. – Vol. 16. – Issue 3. – P. 233–271.
- [24] De Faire U. Genes and environment behind ethnic differences in variations in left ventricular mass / U. De Faire, J. Prince // J Hypertens. – 2004. – Vol. 22. – P. 241–243.

- [25] Association between aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism and left ventricular volume in patients with dilated cardiomyopathy / E. Takai, H. Akita, K. Kanazawa, et al. // *Heart*. – 2002. – Vol. 88. – P. 649–650.
- [26] Association of 344/T/C aldosterone synthase polymorphism (CYP11B2) with left ventricular structure and humoral parameters in young normotensive men / S. Heller, A. Linhart, A. Jindra, et al. // *Blood Pressure*. – 2004. – Vol. 13. – P. 158–163.
- [27] Sookoian S. Role of the C-344T aldosterone synthase gene variant in left ventricular mass and left ventricular structure-related phenotypes / S. Sookoian, T.F. Gianotti, C.J. Pirola // *Heart*. – 2008. – Vol. 94. – P. 903–910.
- [28] Association between aldosterone synthase (CYP11B2) polymorphism and left ventricular mass in human essential hypertension / P. Stella, G. Bigatti, L. Tizzoni, et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2004. – Vol. 43. – P. 265–270.
- [29] Correlation between left ventricular mass and urinary sodium excretion in specific genotypes of CYP11B2 / M. Isaji, T. Mune, N. Takada, et al. // *J Hypertens*. – 2005. – Vol. 23. – P. 1149–1157.

References

- [1] Rouleau, J. L., Packer, M., Moyé, L., de Champlain, J., Bichet, D., Klein, M., et al. (1994) Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril. *J Am Coll Cardiol*, 24, 583–591. doi: 10.1016/0735-1097(94)90001-9.
- [2] White, P. C. (1994) Disorders of aldosterone biosynthesis and action. *N Engl J Med*, 331, 250–258. doi: 10.1056/NEJM199407283310408.
- [3] Weber, K. T., Sun, Y., Campbell, S. E., Slight, S. H., Ganjam, V. K., Griffing, G. T., et al. (1995) Chronic mineralocorticoid excess and cardiovascular remodeling. *Steroids*, 60, 125–132. doi: https://doi.org/10.1016/0039-128X(94)00030-G.
- [4] Paillard, F., Chansel, D., Brand, E. et al. (1999) Genotype-phenotype relation- converting enzyme genotype in idiopathic dilated cardiomyopathy ships for the renin-angiotensin-aldosterone system in a normal population. *Am J Cardiol*, 83, 740–744.
- [5] Pojoga, L., Gautier, S., Blanc, H., Guyene, T. T., Poirier, O., Cambien, F., & Benetos, A. (1998) Genetic determination of plasma aldosterone levels in essential hypertension. *Am J Hypertens*, 11, 856–860.
- [6] Hautanena, A., Lankinen, L., Kupari, M., Jänne, O. A., Adlercreutz, H., Nikkila, H., & White, P. C. (1998) Associations between aldosterone synthase gene polymorphism and the adrenocortical function in males. *Intern Med*, 244, 11–18. doi: 10.1046/j.1365-2796.1998.00308.x.
- [7] Tamaki, S., Iwai, N., Tsujita, Y., & Kinoshita, M. (1999) Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese. *Hypertension*, 33, 266–270. doi: 10.1161/01.HYP.33.1.266.
- [8] Safar, M. E., Cattani, V., Lacolley, P., Nzietchueng, R., Labat, C., Lajemi, M., et al. (2005) Aldosterone synthase gene polymorphism, stroke volume and age-related changes in aortic pulse wave velocity in subjects with hypertension. *J Hypertens*, 23, 1159–1166.
- [9] E. Davies, C. D. Holloway, M. C. Ingram et al. (1999) Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2. *Hypertension*, 33, 703–707.
- [10] Kupari, M., Hautanen, A., Lankinen, L., Koskinen, P., Virolainen, J., Nikkila, H., & White, P. C. (1998) Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function. *Circulation*, 97, 569–575. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.6.569.
- [11] Lijuan Wang, Jiapeng Zhou, Bei Zhang et al. (2014) Association of echocardiographic left ventricular structure and -344C/T aldosterone synthase gene variant: A meta-analysis Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone // System published online, 10.
- [12] Rouleau, J. L., Packer, M., Moyé, L., de Champlain, J., Bichet, D., Klein, M., et al. (1994) Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril. *J Am Coll Cardiol*, 24, 583–591. doi: 10.1016/0735-1097(94)90001-9.
- [13] White, P. C. (1994) Disorders of aldosterone biosynthesis and action. *N Engl J Med*, 331, 250–258. doi: 10.1056/NEJM199407283310408.
- [14] Weber, K. T., Sun, Y., Campbell, S. E., Slight, S. H., Ganjam, V. K., Griffing, G. T., et al. (1995) Chronic mineralocorticoid excess and cardiovascular remodeling. *Steroids*, 60, 125–132.
- [15] Schunkert, H., Hengstenberg, C., Holmer, S. R., Broeckel, U., Luchner, A., Muscholl, M. W., et al. (1999) Lack of association between a polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure. *Circulation*, 99, 2255–2260. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.17.2255.
- [16] Brand, E., Chatelain, N., Mulatero, P., Féry, I., Curnow, K., Jeunemaitre, X., et al. (1998) Structural analysis and evaluation of the aldosterone synthase gene in hypertension. *Hypertension*, 32, 198–204. doi: https://doi.org/10.1161/01.HYP.32.2.198.
- [17] Duprez, D. A., Bauwens, F. R., De Buyzere, M. L., De Backer, T. L., Kaufman, J. M., Van Hoecke, J., et al. (1993) Influence of arterial blood pressure and aldosterone on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension. *Am J Cardiol*, 71, 17A–20A. doi: http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(93)90240-D.
- [18] Navarro-Lopez, F., Coca, A., Pare, J. C., De La Sierra, A., Bosch, X., & Urbano Marquez, A. (1993) Left ventricular hypertrophy in asymptomatic essential hypertension: its relationship with aldosterone and the increase in sodium-proton exchanger activity. *Eur Heart J*, 14(suppl J), 38–41.
- [19] Muscholl, M. W., Schunkert, H., Muders, F., Elsner, D., Kuch, B., Hense, H. W., & Riegger, G. A. (1998) Neurohormonal activity and left ventricular geometry in patients with essential arterial hypertension. *Am Heart J*, 135, 58–66. doi: https://doi.org/10.1016/S0002-8703(98)70343-6.
- [20] Hengstenberg, C., Holmer, S. R., Mayer, B., Löwel, H., Engel, S., Hense, H. W., et al. (2000) Evaluation of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism in patients with myocardial infarction. *Hypertension*, 35, 704–709. doi: https://doi.org/10.1161/01.HYP.35.3.704.
- [21] Lobach, L. E., Dosenko, V. E., & Dolzhenko, M. M. (2017) Vplyv polimorfizmu hena aldosteronsyntazy (CYP11B2) na ryzyk rozvytku infarktu miokarda [Influence of aldosterone synthetase (CYP11B2) gene polymorphism upon the risk of myocardial infarction]. *Ukrainskyi kardioloichnyi zhurnal*, 2, 26–30. [in Ukrainian].
- [22] Lobach, L. Ye., Dosenko, V. Ye., & Dolzhenko, M. M. (2016) Varianty polimorfizmu hena aldosteron syntetazy (CYP11B2) ta osnovni faktory ser-tsevo-sudynnoho ryzyku [Gene polymorphism of aldosterone synthetase (CYP11B2) variants and main cardiovascular risk factors]. *Zaporozhye medical journal*, 6(99), 4–11. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2310-1210.2016.6.85482.
- [23] Lang, R. M., Badano, C. L.P., Mor-Avi, V., Afialo, J., Armstrong, A., Ernande, L., et al. (2015) Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 16(3), 233–271. doi: https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014.
- [24] De Faire, U., & Prince, J. (2004) Genes and environment behind ethnical differences in variations in left ventricular mass. *J Hypertens*, 22, 241–243.
- [25] Takai, E., Akita, H., Kanazawa, K., Shiga, N., Terashima, M., Matsuda, Y., et al. (2002) Association between aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism and left ventricular volume in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart*, 88, 649–650.
- [26] Heller, S., Linhart, A., Jindra, A., Jáchymová, M., Horký, K., Peleška, J., et al. (2004) Association of 344/T/C aldosterone synthase polymorphism (CYP11B2) with left ventricular structure and humoral parameters in young normotensive men. *Blood Pressure*, 13, 158–163. doi: http://dx.doi.org/10.1080/08037050410035554.
- [27] Sookoian, S., Gianotti, T. F., & Pirola, C. J. (2008) Role of the C-344T aldosterone synthase gene variant in left ventricular mass and left ventricular structure-related phenotypes. *Heart*, 94, 903–910.
- [28] Stella, P., Bigatti, G., Tizzoni, L., Barlassina, C., Lanzani, C., Bianchi, G., & Cusi, D. (2004) Association between aldosterone synthase (CYP11B2) polymorphism and left ventricular mass in human essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 43, 265–270. doi: 10.1016/j.jacc.2003.08.034.
- [29] Isaji, M., Mune, T., Takada, N., Yamamoto, Y., Suwa, T., Morita, H., et al. (2005) Correlation between left ventricular mass and urinary sodium excretion in specific genotypes of CYP11B2. *J Hypertens*, 23, 1149–1157. doi: 10.1097/01.hjh.0000170377.00591.7e.

Відомості про авторів:

Долженко М. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. кардіології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

Досенко В. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної та молекулярної патофізіології, Інститут фізіології імені О. О. Богомольця, Київська обл., Україна.

Лобач Л. Е., асистент каф. кардіології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

Сведения об авторах:

Долженко М. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. кардиологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Досенко В. Е., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. общей и молекулярной патофизиологии, Институт физиологии имени А. А. Богомольца, Киевская обл., Украина.

Лобач Л. Е., ассистент каф. кардиологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Information about authors:

Dolzhenko M. N., MD, PhD, DSci, Professor, Head of Cardiology Department of the P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.
Dosenko V. Ye., MD, PhD, DSci, Professor, Head of General and Molecular Pathophysiology Department, Bogomolets Institute of Physiology, Kyiv, Ukraine.
Lobach L. Ye., MD, Assistant, Cardiology Department, P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 04.07.2017
Після доопрацювання / Revised: 10.08.2017
Прийнято до друку / Accepted: 04.09.2017