

УДК 616.1: 611.018.74 - 008.6: 614.8.026.1: 618.3 - 008.6 - 071.1

Т.Г. Останіна

Державний заклад "Дніпропетровська медична академія МОЗ України"

ДИСФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЮ ТА РИЗИК КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ПРЕЕКЛАМПСІЮ**Ключові слова:** ендотеліальна дисфункція, преєклампсія, кардіоваскулярний ризик.

Резюме. Ендотеліальна дисфункція - один з найбільш ранніх маркерів і важлива патогенетична ланка атеросклерозу, найбільш істотним механізмом якого є порушення в системі синтезу NO і пригнічення NO-синтази. З метою вивчення поліморфізму G-894T промотора гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS) і особливостей змін з боку серцево-судинної системи в залежності від виявленого генотипу обстежено 35 жінок з преєклампсією в анамнезі, яким було проведено триплексне сканування екстра- та інтракраніальних артерій, визначення рівнів ліпідного спектра крові і мікроальбумінурії, генотипування G-894T промотора eNOS методом полімеразної ланцюгової реакції. Встановлено, що у жінок з преєклампсією в анамнезі зустрічається тільки два варіанти генотипу: гетерозиготний GT-генотип (82,9%) і гомозиготний (патологічний) TT-генотип (17,1%). Дисліпідемія виявлена у більшості (87,1%) обстежених незалежно від генотипу, а GT-генотип був асоційований з достовірно більш високим рівнем мікроальбумінурії, внутрішньочерепної гіпертензії і патологічної звислості церебральних судин. Це свідчить про те, що жінки з преєклампсією в анамнезі мають підвищений ризик розвитку ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, що обумовлює доцільність активного диспансерного спостереження після пологів.

Вступ

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) є одним з найбільш ранніх маркерів [21] і важливих патогенетичних ланок [19] атеросклерозу, при якому порушується баланс між гуморальними чинниками, що мають потенційно захисну дію (NO, ендотеліальний фактор гіперполяризації, простагландин - PGI), і факторами, які пошкоджують судинну стінку (ендотелін 1, тромбоксан A2, супероксид-аніон). Однією з найбільш істотних ланок, яка пошкоджується в ендотелії при атеросклерозі, є порушення в системі синтезу NO і пригнічення NO-синтази під впливом підвищеного рівня холестерину і ліпопротеїдів низької щільності крові [8, 15, 20], що сприяє підвищеному клітинному росту, адгезії і агрегації тромбоцитів крові, тромбоутворення в судинах і розвитку вазоконстрикції [3, 4]. ЕД є першим етапом розвитку коронарного атеросклерозу [20].

Термін "преєклампсія" об'єднує кілька клінічних синдромів, в основі яких лежить генералізоване пошкодження ендотелію. Провідним патогенетичним механізмом її розвитку є виникнення ендотеліальної дисфункції у вагітної жінки, внаслідок якої відбувається зниження синтезу вазодилататорів і гіперпродукція вазопресорів.

Клінічними симптомами цих процесів є набряки, протеїнурія і артеріальна гіпертензія (АГ) [6, 14]. Ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) у жінок в репродуктивному віці відносно невисокий, однак, за даними епідеміологічних досліджень, кожна десята жінка дітородного віку в Україні має підвищений артеріальний тиск [2]. У великих проспективних дослідженнях було продемонстровано, що в жінок які перенесли гестаційну гіпертензію (без протеїнурії) або преєклампсію, у майбутньому існує підвищений ризик розвитку АГ, смерті від інсульту і смерті від всіх ССЗ, що залежить від ступеня порушення ендотеліальної функції, метаболізму вуглеводів і ліпідів [1, 9, 18].

З позицій сучасних молекулярно-генетичних поглядів в гіпертензіології спадкові фактори ризику є найбільш значущими серед предикторів АГ; вони визначають розвиток, перебіг і прогноз захворювання. До теперішнього часу описаний поліморфізм гена eNOS в 11 місцях, 8 з яких вивчалися в якості можливих факторів ризику серцево-судинних захворювань [23]. Носійство мутантного T-алеля гена eNOS асоціюється з більшою частотою ендотеліальної дисфункції у хворих з есенціальною АГ з гіпертрофією лівого шлуночка [5], підвищеним рівнем артеріального

тиску (АТ) [7] і раннім розвитком діастолічної дисфункції лівого шлуночка [17].

Мета дослідження

Вивчити особливості змін у показниках ліпідного спектру крові, мікроальбумінурії та структурно-функціональних характеристиках судинної стінки залежно від виявленого варіанта генотипу G-894T промотора гена ендотеліальної NO-синтетази в жінок, які перенесли преекламсію.

Матеріал і методи

У дослідження були включені 35 жінок у віці від 23 до 36 років (середній вік $30,14 \pm 0,86$ років) через 3-5 років після пологів (середній термін після пологів склав $3,86 \pm 0,44$ років), в яких під час вагітності була діагностована преекламсія. У дослідження не включали жінок, в яких були вроджені та набуті вади серця, порушення кровообігу, хронічні паренхіматозні захворювання нирок та ендокринних органів із порушенням їх функцій, прийом медикаментозних засобів, що впливають на рівень АТ, протягом останніх 2-х тижнів до моменту обстеження.

У дослідженні вивчалися: частота зустрічальності обтяженої спадковості по артеріальній гіпертензії, рівень "офісного" артеріального тиску, рівень загального холестерину крові (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і мікроальбумінурії (МАУ). Для вивчення структурно-функціонального стану судинної стінки проводилося триплексне сканування екстра- і інтракраніальних магістральних артерій. Поліморфізм G-894T промотора eNOS визначали методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів. Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програми STATISTICA Release 6.1.

Обговорення результатів дослідження

У результаті проведеного генотипування поліморфізму G-894T промотора гена ендотеліальної NO-синтетази в 35 жінок із преекламсією в анамнезі виявлено наступне співвідношення нормальних гомозигот (GG), гетерозигот (GT) і патологічних гомозигот (TT): GG - 0%, GT - 82,9% і TT - 17,1%.

При вивченні анамнестичних особливостей і післяпологового періоду залежно від поліморфізму гена eNOS було виявлено, що в групі жінок з TT-генотипом достовірно частіше відзначалися підвищені цифри "офісного" АТ як до вагітності, так і після пологів (3,4% та 50% при GT-генотипі,

13,8% і 50% при TT-генотипі відповідно). Обтяжена спадковість по АГ ($p < 0,05$) достовірно частіше зустрічалася по материнській (GT-генотип 51,7%, TT-генотип 66,7%), чим по батьківській (GT-генотип 31%, TT-генотип 33,3%) лінії у всіх обстежених незалежно від виявленого генотипу. Несподівані результати були отримані при вивченні спадковості по гострому порушенню мозкового кровообігу (ГПМК) окремо по материнській і батьківській лініях спадкування. Так, при GT-генотипі обтяжена спадковість по ГПМК зустрічалась у обстежених жінок як по лінії матері (у 20,7%), так і по лінії батька (у 31%). При TT-генотипі обтяжена спадковість по ГПМК виявлена тільки по материнській лінії спадкування і склала 50% всіх обстежених, що в 2,5 рази частіше, ніж при GT-генотипі.

При вивченні особливостей рівнів артеріального тиску залежно від генотипу G-894T промотора гена eNOS-синтетази була встановлена тенденція до вищого рівня "офісного" САТ і ДАТ в групі жінок з TT-генотипом ($130,00 \pm 4,47/86,67 \pm 3,33$ мм рт. ст.) в порівнянні з GT-генотипом ($122,14 \pm 2,14/82,50 \pm 1,57$ мм рт. ст.), що в майбутньому може мати значення для більш раннього розвитку артеріальної гіпертензії у цієї категорії жінок.

Рівень загального холестерину в групі з GT-генотипом склав $4,81 \pm 0,21$ ммоль/л. У групі жінок з TT-генотипом загальний холестерин був вищий в середньому на $0,41$ ммоль/л і склав $5,23 \pm 0,55$ ммоль/л, при цьому у 66,7% перевищував нормальну величину. Рівень тригліцеридів був декілька вищий в групі жінок з TT-генотипом (GT-генотип $1,28 \pm 0,11$ ммоль/л, TT-генотип $1,63 \pm 0,42$ ммоль/л), хоча і відповідав рівню нормальних величин в обох групах. Було виявлено помірне підвищення рівня холестерину ЛПНЩ як при GT-так і при TT-генотипі (GT-генотип $3,12 \pm 0,19$ ммоль/л, TT-генотип $3,43 \pm 0,55$ ммоль/л). Серед обстежених більшість жінок (72% з GT-генотипом і 66,7% з TT-генотипом) мали рівень холестерину ЛПНЩ $> 3,0$ ммоль/л (рис.), при цьому середнє значення холестерину ЛПНЩ було на $0,31$ ммоль/л вище в групі пацієток з патологічним TT-генотипом.

Незалежним чинником ризику ішемічної хвороби серця вважається низький рівень холестерину ЛПВЩ, а, згідно з результатами Фремінгемського дослідження, найбільш переконливим маркером високого ризику розвитку атеросклерозу вважається збільшення співвідношення ЗХ/ЛПВЩ $> 4,5$. Серед обстежених жінок рівень холестерину ЛПВЩ $< 1,2$ ммоль/л був виявлений у більшості жінок як з GT-генотипом (92%), так і

з ТТ-генотипом (66,7%); 3Х/ЛПВЩ >4,5 у 31% жінок з GT-генотипом і у 50% жінок з ТТ-генотипом. Виявлені зміни ліпідного спектру крові у жінок з преєклампсією в анамнезі можуть свідчити про підвищений ризик розвитку в май-

бутньому ендотеліальної дисфункції та атеросклерозу при обох варіантах виявленого генотипу [8, 15].

Доведено, що вже невеликі рівні підвищення екскреції альбуміну з сечею достовірно вказують

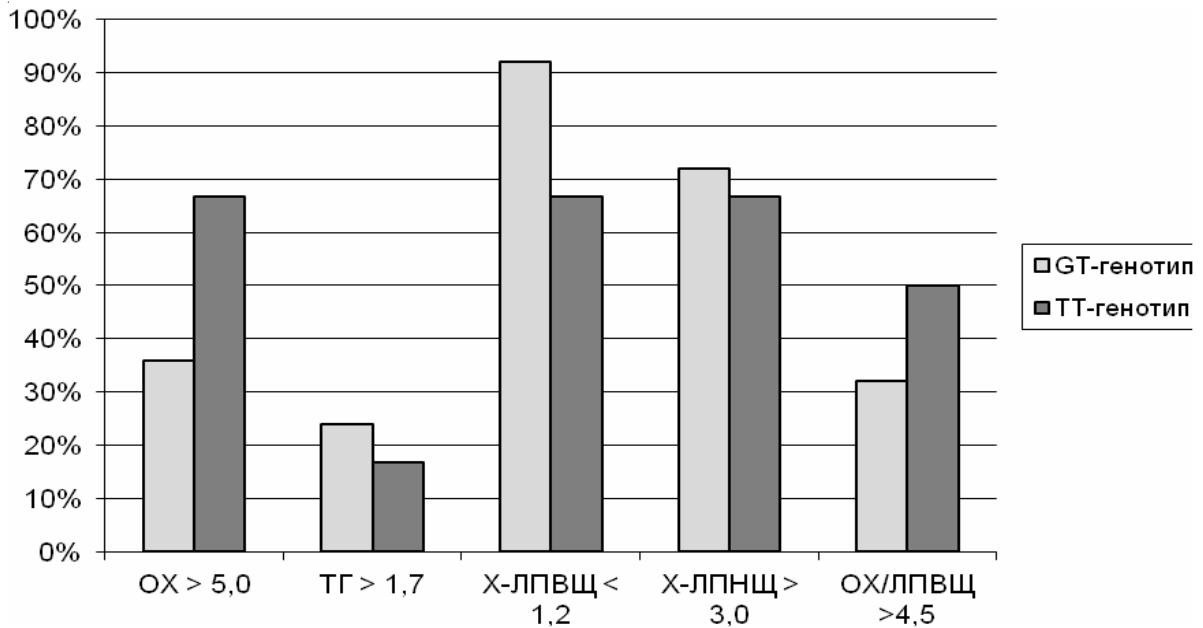


Рис. Частота виявлення патологічних рівнів показників ліпідного обміну залежно від генотипу

на істотне зростання ризику серцево-судинних ускладнень, у тому числі фатальних, а перехід МАУ в протеїнурію однозначно вказує на погіршення стану судин і, відповідно, на ще більше збільшення цього ризику [10, 11]. Мікроальбумінурія є найважливішою ранньою ознакою ураження нирок, що відображує початкові стадії патології судин (ендотеліальної дисфункції, атеросклерозу), і незмінно корелює зі збільшенням серцево-судинної захворюваності і смертності [10, 11, 22]. У одному з субдосліджень LIFE було показано, що підвищена екскреція білка з сечею

чітко асоційована з гіпертрофією лівого шлуночка, причому незалежно від віку, статі, раси, рівня АТ, наявності цукрового діабету, прихильності до паління та вмісту креатиніну в сироватці крові [12]. При наявності мікроальбумінурії відбувається приблизно дворазове збільшення частоти несприятливих серцево-судинних подій [13].

При вивченні рівнів мікроальбумінурії в обстежених жінок із преєклампсією в анамнезі в залежності від генотипу G-894T промотора гена ендотеліальної NO-синтетази (табл. 1) в групі з GT-генотипом виявлено достовірно вищий рівень

Таблиця 1

Рівень мікроальбумінурії в обстежених залежно від генотипу eNOS

№	Параметри	GT-генотип (n=29)	TT-генотип (n=6)
1	Мікроальбумінурія, мкмоль/л	30,17 ± 2,23	17,14 ± 6,05 p<0,05
2	Мікроальбумінурія >30 мкмоль/л	62,1%	16,7%

мікроальбумінурії, чим при ТТ-генотипі, та в достовірно (p<0,05) більшої кількості жінок (62,1%) з GT-генотипом рівень мікроальбумінурії перевищував нормальний рівень. Отримані дані можуть свідчити про можливе більш раннє залучення до патологічного процесу нирок при GT-генотипі ендотеліальної NO-синтетази у жінок, які перенесли преєклампсію.

При оцінці структурно-функціонального стану судинної стінки залежно від поліморфізму G-894T

промотора гена ендотеліальної NO-синтетази (табл. 2) було встановлено, що товщина комплексу інтима-медіа (КІМ) у всіх обстежених була в нормі незалежно від виявленого генотипу eNOS (GT-генотип 0,6 ± 0,02 мм, ТТ-генотип 0,53 ± 0,02 мм). У той же час у 13,8% жінок з GT-генотипом товщина КІМ перевищувала 0,9 мм (при відсутності у них артеріальної гіпертензії на момент обстеження).

Патологічна звитість ділянок артерій є неспе-

Таблиця 2

Показники триплексного сканування екстра- та інтракраніальних судин в обстежених залежно від поліморфізму G-894T промотора гена eNOS)

№	Показники	GT-генотип (n=29)	TT-генотип (n=6)
1	КІМ, мм	0,6 ± 0,02	0,53 ± 0,02
2	КІМ > 0,9 мм	13,8%	0%
3	Патологічна звитість судин	51,7%,	16,7%

цифічною ознакою макроангіопатії у пацієнтів із нестабільним підвищенням АТ, а при підвищенні АТ може проявляти себе подібно до стенозів, призводячи до локальних порушень гемодинаміки з можливим розвитком дефіциту кровотоку в дистальному руслі [16]. У обстежених нами жінок, не дивлячись на відсутність у них на момент обстеження АГ, патологічна звитість судин зустрічалася достовірно частіше при GT-генотипі. Швидкість кровотоку по венах Розенталя дозволяє судити про наявність або відсутність ознак внутрішньочерепної гіпертензії у пацієнтів. У групі жінок із GT-генотипом середня швидкість кровотоку по венах Розенталя перевищувала нормальний рівень і склала $16,14 \pm 0,87$ см/сек по правій і $16,19 \pm 0,87$ см/сек по лівій вені Розенталя. У групі жінок з TT-генотипом eNOS виявлена нормальна швидкість кровотоку, що склала $13,45 \pm 0,79$ см/сек по обох венах Розенталя. Ознаки внутрішньочерепної гіпертензії у жінок з TT-генотипом виявлялися на 31,6% рідше (у 16,7%), ніж при GT-генотипі (у 48,3%).

Висновки

1. У жінок з перенесеною преєклампсією встановлено наявність тільки двох варіантів генотипу G-894T промотора гена ендотеліальної NO-синтетази: гетерозиготного GT-генотипу (82,9%) і гомозиготного (патологічного) TT-генотипу (17,1%), що може обумовлювати підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань і їх ускладнень.

2. У жінок з GT-генотипом виявлено достовірно ($p < 0,05$) більший рівень мікроальбумінурії ($30,17 \pm 2,23$ мкмоль/л), ніж при TT-генотипі ($17,14 \pm 6,05$ мкмоль/л), і достовірно вищу частоту реєстрації підвищеної мікроальбумінурії (62,1% і 16,7% відповідно), що вказує на зростання ймовірності серцево-судинних ускладнень у цієї категорії жінок.

3. При GT-генотипі у 48,3% обстежених зареєстрована внутрішньочерепна гіпертензія та у 51,7% - патологічна звивистість ділянок екстра- та інтракраніальних судин (відповідно в 2,9 і 3,2 рази частіше, ніж при TT-генотипі), що може до-

датково підвищувати ймовірність розвитку церебральних ускладнень.

Перспективи подальших досліджень

Доцільно більш поглиблено вивчити розповсюдженість факторів кардіоваскулярного ризику в жінок, які перенесли преєклампсію, з урахуванням не тільки варіанту генотипу, а й визначення активності тканинного фермента ендотеліальної NO-синтетази.

Література. 1. Баранова Е.И. Артериальная гипертензия у беременных / Е.И. Баранова // Артер. гипертензия. - 2006. - № 12 (1). - С. 7-15. 2. Гутман Л. Б. Артериальная гипертензия у беременных / Л. Б. Гутман, И. М. Меллина, И. С. Лукьянова // Здоров'я України. - 2004. - № 5 (94) - С. 17-18. 3. Кудряшова О.Ю. Молекулярные механизмы тромбогенеза / О.Ю. Кудряшова // Кардиология. - 2012. - № 12. - С. 45-56. 4. Лизогуб В.Г. Ишемическая болезнь сердца / В.Г. Лизогуб, Н.В. Кузько // К.: Здоров'я. - 2007. - С. 7-14. 5. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтетазы и структурно-функциональное состояние крупных сосудов у больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка / О.И. Яковлева, Н.В. Вахрамеева, В.И. Ларионова [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2005. - Том 11, № 3. - С. 78-85. 6. Резник В.А. Вазоактивные факторы в патогенезе преєклампсии / В.А. Резник // Артериальная гипертензия. - 2006. - Том 12, № 1. - С. 22-31. 7. Combined effects of endothelial oxide synthase gene polymorphism (G894T) and insulin resistance status on blood pressure and familial risk of hypertension in young adults: the Bogalusa Heart Study / W. Chen, S.R. Srinivasan, A. Elkasabany [et al.] // Am. J. Hypertens. - 2001. - Vol. 14, №10. - P. 1046-1052. 8. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi [et al.] // Circ. J. - 2009. - Vol. 73 (3). - P. 411-418. 9. Hypertension in pregnancy / M. Mugo, G. Govindarajan, L.R. Kurukulasuriya [et al.] // Cur. Hypertens. - 2005. - Vol. 7. - P. 348-354. 10. Karalliedde J. Microalbuminuria and cardiovascular risk / J. Karalliedde, G. Viberti // Am. J. Hypertens. - 2004. - Vol. 17. - P. 986-993. 11. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension / R. Pedrinelli, G. Dell'Omo, V. Di Bello [et al.] // J. Hum. Hypertens. - 2002. - Vol. 16. - P. 79-89. 12. Microalbuminuria in hypertensive patients electrocardiographic left ventricular hypertrophy. The LIFE Study / K. Wachtell, M.H. Olsen, R.B. Devereux [et al.] // J. Hypertens. - 2002. - Vol. 20. - P. 405-412. 13. Microalbuminuria presents the same vascular risk as overt CVD in type 2 diabetes / J. A. Gimeno-Orna, E. Molinero-Herguedas, R. Sancher-Vano [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. - 2006. - Vol. 74. - P. 103-109. 14. National Heart Lung and Blood Institute. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy / J.M. Roberts, G.D. Person, J.A. Culter [et al.] // Hypertens. Pregnancy. - 2003. - Vol. 22, suppl. 2. - P. 109-127. 15. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. Celermajer, K. Sorensen, V. Gooch [et al.] // Lancet. - 1992. - Vol. 340. - P. 1111-1115. 16. Rates and determinants of site-specific progression of carotid artery intima-media thickness: the carotid atherosclerosis progression study / A.D. Mackinnon, P.

Jerrard-Dunne, M. Sitzer [et al.] // Stroke. - 2004. - Vol. 35 (9). - P. 2150-2154. 17. Relationship between diastolic function by TDI and angiotensin convertin enzyme I/D, angiotensin II type 1 receptor A1166C and endothelial nitric oxide synthase G894T gene polymorphisms in hypertension / A. Kalina, F. Alwazir, P. Volf [et al.] // J. Hypertension. - 2007. - Vol. 25 (suppl 2). - P. 17-77. 18. Severe material morbidity during pregnancy, delivery and puerperium in the Netherlands: a nationwide population-based study of 371,000 pregnancies / J.J. Zwart, J.M. Richters, F. Ory [et al.] // BJOG. - 2008. - Vol. 115, suppl. 7. - P.842-850. 19. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: Atherosclerosis / H. Shimokawa // J. Mol. Cell. Cardiol. - 1999. - Vol. 31. - P. 23-37. 20. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis / P.M. Vanhoutte // Circ J. - 2009. - Vol. 73 (4). - P. 595-601. 21. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure / S.D. Katz, K. Hryniewicz, I. Hriljac [et al.] // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. 310-314. 22. Volpe M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: Recommendations for clinical practice / M. Volpe // Int. J. Clin. Pract. - 2008. - Vol. 62 (1). - P. 97-108. 23. Wang X.L. Endothelial nitric oxide synthase gene sequence variations and vascular disease / X.L. Wang, J. Wang // Molecular Genetics and Metabolism. - 2000. - Vol. 70. - P. 241-251.

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И РИСК КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН, КОТОРЫЕ ПЕРЕНЕСЛИ ПРЕЭКЛАМПСИЮ

Т.Г. Останіна

Резюме. Эндотелиальная дисфункция - один из самых ранних маркеров и важное патогенетическое звено атеросклероза, наиболее существенным механизмом которого является нарушение в системе синтеза NO и угнетение NO-синтазы. С целью изучения полиморфизма G-894T промотора гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и особенностей изменений со стороны сердечно-сосудистой системы в зависимости от выявленного генотипа обследовано 35 женщин с преэклампсией в анамнезе, которым было проведено триплексное сканирование экстра- и интракраниальных артерий, определение уровней липидного спектра крови и микроальбуминурии, генотипирование G-894T промотора eNOS методом полимеразной цепной реакции. Установлено, что у женщин с преэклампсией в анамнезе встречается только два варианта генотипа: гетерозиготный GT-генотип (82,9%) и гомозиготный (патологический) TT-генотип (17,1%). Дислипидемия выявлена у большинства (87,1%) обследованных независимо от генотипа,

а GT-генотип был ассоциирован с достоверно более высоким уровнем микроальбуминурии, внутричерепной гипертензии и патологической извитости церебральных сосудов. Это свидетельствует о том, что женщины с преэклампсией в анамнезе имеют повышенный риск развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, что обуславливает целесообразность активного диспансерного наблюдения после родов.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, преэклампсия, кардиоваскулярный риск.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND RISK OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN WOMEN WITH HISTORY OF PREECLAMPSIA

T. G. Ostanina

Abstract. Endothelial dysfunction is one of the earliest markers of atherosclerosis and it's important pathogenetic link, the most significant of which is the violation of the mechanism in the inhibition of the synthesis of NO and NO-synthase. To study the polymorphism G894T gene promoter of endothelial NO-synthase (eNOS) and peculiarities of changes in the cardiovascular system, depending on the identified genotype, 35 women with a history of preeclampsia have been examined. Women underwent triplex scanning of extra- and intracranial arteries, determination of blood lipid levels and microalbuminuria, genotyping G-894T eNOS promoter by polymerase chain reaction. It has been found that in women with a history of preeclampsia only two genotype variants occur: heterozygous for GT-genotype (82.9%) and homozygous (pathological) TT genotype (17.1%). Dyslipidemia was diagnosed in the majority (87.1%) patients, regardless of genotype, and GT-genotype was associated with a significantly higher level of microalbuminuria, intracranial hypertension and pathological tortuosity of cerebral vessels. This indicates that women with a history of preeclampsia have an increased risk of coronary heart disease, hypertension, heart failure, that causes the expediency of active dispensary follow-up after delivery.

Key words: endothelial dysfunction, preeclampsia, cardiovascular risk.

**HSEEU "Dnipropetrovsk medical state academy", MPH
of Ukraine**

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №4 (54). - P.107-111.

Надійшла до редакції 15.10.2015

Рецензент – проф. Л.П. Сидорчук

© Т.Г. Останіна, 2015