

КОРЕЛЯЦІЯ ЕХОКАРДІОГРАФІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНИХ ПАРАМЕТРІВ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА AGT (RS4762) У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

К. О. Воронюк, Л. П. Сидорчук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Мета роботи – оцінити зв'язок ехокардіографічних показників та клінічно-лабораторних параметрів з урахуванням генетичних маркерів AGT (rs4762) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ).

Матеріали і методи. В одномоментному дослідженні взяло участь 100 хворих на ЕАГ II стадії, 1-3 ступенів підняття артеріального тиску (АТ), високого та дуже високого серцево-судинного ризику. Серед хворих було 21 % чоловіків, 79 % жінок. Групу контролю сформували з 60 практично здорових осіб. Для дослідження поліморфізму гена AGT (rs4762) виконали якісну полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) у режимі реального часу. Показники ліпідограми досліджували в плазмі крові, використовуючи діагностичні набори фірми «Accent 200» firm (Poland). Визначали також рівень глюкози натще, іонізованого кальцію (Ca²⁺), паратиреоїдного гормону (ПТГ) та 25-гідроксिवітаміну D. Для встановлення наявності гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) усім хворим виконали ехокардіографію (ЕхоКГ).

Результати. Структурні параметри міокарда, що визначають величину ГЛШ та вид його геометричної моделі, у хворих на ЕАГ корелюють із помірною силою зв'язку з такими показниками: низькими рівнями ліпопротеїну високої щільності (ХСЛПВЩ) ($r = -0,59$; $p = 0,008$), іонізованого Ca²⁺ крові ($r = -0,50$; $p = 0,03$) та підвищеним вмістом ПТГ ($r = 0,40$; $p = 0,05$) і високими ЕхоКГ-показниками: збільшенням розмірів лівого передсердя (ЛП), товщиною задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСЛШд), товщиною міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШПд), масою міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), індексом маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) і відносною товщиною стінки лівого шлуночка (ВТСЛШ) ($r = 0,47-0,65$; $p \leq 0,04-0,002$). Досліджені зв'язки та ступінь їх вираженості за окремими параметрами мають особливості у носіїв T- та CC-алелів гена AGT (rs4762).

Висновок. Структурно-функціональні зміни міокарда корелюють із низкою клінічних, антропометричних, метаболічних показників та залежать від поліморфних варіантів гена AGT (rs4762).

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, гіпертрофія лівого шлуночка, поліморфізм гена AGT (rs4762), метаболічно-гормональні параметри, ехокардіографія.

Клінічна та експериментальна патологія 2023. Т.22, №1 (83). С. 3-8.

DOI:10.24061/1727-4338.XXII.1.83.2023.01

E-mail: kjsu2605@ukr.net

CORRELATION OF ECHOCARDIOGRAPHIC INDICATORS AND CLINICAL-LABORATORY PARAMETERS TAKING INTO ACCOUNT THE AGT GENE (RS4762) IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

K. Voroniuk, L. Sydorчук

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The aim of the research – to assess the relationship between echocardiographic indices and clinical-laboratory parameters, taking into account genetic markers AGT (rs4762) in patients with essential arterial hypertension (EAH).

Material and methods. The case-control study involved 100 patients with EAH stage II, 1-3 degrees of blood pressure (BP) increase, high and very high cardiovascular risk. Among the patients there were 21 % men, 79 % women. The middle age of the patients was 59.86±6.22y.o. The control group consisted of 60 practically healthy individuals, relevant in age (49.13±6.28y.o.) and gender distribution (63 % – women, 37 % – men). To study polymorphism of AGT (rs4762) and GNB3 (rs5443) genes a qualitative polymerase chain reaction (PCR) was performed in real time. The lipidogram indices were investigated in the blood plasma using diagnostic kits «Accent 200» firm (Poland). All patients were tested for levels of fasting glucose, ionized calcium, parathyroid hormone (PTH), 25-hydroxyvitamin D. The patients were performed echocardiography to determine the left ventricle hypertrophy.

Results. The structural parameters of the myocardium, which determine the size of the LVH and the type of its geometric model, in patients with essential arterial hypertension (EAH) are influenced by the following indicators with a moderate strength of connection: concentric hypertrophy (CH LV) develops at a low level of high-density lipoprotein cholesterol (LPHD) ($r = -0.59$; $p = 0.008$), ionized blood Ca²⁺ ($r = -0.50$; $p = 0.03$) and

Key words:

arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, AGT gene polymorphism (rs4762), metabolic and hormonal parameters, echocardiography.

Clinical and experimental pathology 2023. Vol.22, № 1 (83). P. 3-8.

increased PTH content ($r=0.40$; $p=0.05$) and high EchoCG indicators: increase in the size of the left atrium (LA), posterior wall thickness (PWT), interventricular septum in diastole (IVSd), left ventricle mass (LVM), left ventricular mass index (LVMI) and the relative left ventricular wall thickness (RWT) ($r=0.47-0.65$; $p\leq 0.04-0.002$).

Conclusions. Structural and functional changes of the myocardium are correlated with a number of clinical, anthropometric, metabolic indicators and depend on polymorphic variants of the AGT gene (rs4762).

Вступ

Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) є фактором ризику несприятливих серцево-судинних подій (ССП) і кардинальним проявом їх доклінічної маніфестації як у пацієнтів із АГ, так і в загальній популяції [1].

За даними низки дослідників, ГЛШ присутня у 15-20 % загальної популяції. Частіше поширена ГЛШ у осіб негроїдної раси, похилого віку, людей з ожирінням та пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) [2, 3, 4]. Аналіз ехокардіографічних даних 37700 осіб виявив 19-48 % поширеності ГЛШ у нелікованих осіб з АГ і 58-77 % – у пацієнтів з есенційною АГ (ЕАГ) високого ризику. Наявність ожиріння також спричиняє дворазове підвищення ризику розвитку ГЛШ. Поширеність ГЛШ коливається від 36 % до 41 % у популяції осіб з ожирінням залежно від критеріїв, які використовуються для її визначення.

Висока поширеність ГЛШ у хворих на ЕАГ засвідчує, що рівень артеріального тиску (АТ) також впливає на ступінь ГЛШ [5], хоч не встановлено, чи він визначає вид її ремоделювання [4].

Ген ангіотензиногену AGT (rs4762, 521 C>T) є одним із можливих генетичних маркерів ремоделювання серцевого м'язу; його експресія є важливим компонентом активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Тому вважали за потрібне дослідити у хворих на гіпертонічну хворобу зв'язок ехокардіографічних показників та клінічно-лабораторних параметрів з урахуванням генетичних маркерів AGT (rs4762).

Метароботи – оцінити зв'язок ехокардіографічних показників та клінічно-лабораторних параметрів з урахуванням генетичних маркерів AGT (rs4762) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи виконання наукових медичних досліджень за участі людини. Етап скринінгу на відповідність критеріям включення та виключення пройшли 100 пацієнтів із ЕАГ II стадії, 1-3 ступенів підняття АТ, високого та дуже високого серцево-судинного ризику. Серед хворих було 21 % (21) чоловіків, 79 % (79) жінок. Середній вік пацієнтів – 59,86±6,22 років. Групу контролю сформували з 60 практично здорових осіб, зіставних за віком (49,13±6,28) та статевим розподілом (63 % – жінок, 37 % – чоловіків).

Відповідно до мети і завдань застосовано такі методи досліджень: антропометричні (вимірювання зросту, маси тіла, обводу талії (ОТ) та стегон (ОС)), біохімічні аналізи (глюкоза венозної крові, загальний

холестерол (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерол ліпопротеїнів високої та низької щільності (ХСЛПВЩ, ХСЛПНЩ)) із розрахунком коефіцієнта атерогенності (КА); імунохемілюмінесцентний метод (паратиреоїдний гормон (ПТГ), вітамін 25(ОН) D)), потенціометричний метод (іонізований Ca²⁺). Індекс маси тіла (ІМТ) визначали як співвідношення маси до квадрата зросту та класифікували відповідно до встановлених визначень ВООЗ щодо недостатньої маси (<18,5 кг/м²), нормальної (від 18,5 до <25 кг/м²), надмірної маси (від 25 до <30 кг/м²), ожиріння (ОЖ) 1 ступеня (від 30 до <35 кг/м²), 2 ступеня (від 35 до <40 кг/м²) та 3 ступеня (≥40 кг/м²).

Для встановлення ГЛШ усім хворим виконали ехокардіографію (ЕхоКГ). ГЛШ розраховували за масою міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) (відповідно до Penn Convention) та індексом маси міокарда ЛШ (ІММЛШ), геометричні моделі – за відносною товщиною стінки ЛШ (ВТСЛШ) та ІММЛШ. За ГЛШ приймали ІММЛШ у чоловіків ≥115 г/м², у жінок ≥95 г/м² (ESC, ESH 2018). Для дослідження поліморфізму гена AGT (rs4762) виконали якісну ПЛР у режимі реального часу (Real Time PCR). Матеріалом слугували лімфоцити периферійної венозної крові, стабілізованої ЕДТА. Ізоляцію та очищення ДНК лімфоцитів проводили відповідно до інструкції фірми-виробника (Thermo Fisher Scientific, USA). Ампліфікацію і генотипування виконали на приладі CFX96 Touch™ (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) із застосуванням специфічних комплементарних зондів TaqMan. Програмне забезпечення термоциклера CFX96 фіксувало температуру плавлення зондів TaqMan з урахуванням флуоресцентних міток Fam та Hex (зразки, гомозиготні для алеля G на каналі Hex).

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США).

Зметою оцінки зв'язку показників ЕхоКГ (структури і функції міокарда, клапанного апарата) та клінічно-антропометричних, демографічних, метаболічних і гормональних параметрів залежно від поліморфних варіантів гена AGT (rs4762) у хворих на ЕАГ виконали кореляційний аналіз із застосуванням парного лінійного коефіцієнта Пірсона (r), непараметричного коефіцієнта Спірмена (r) чи регресійного аналізу за умови нелінійного зв'язку даних.

Результати та їх обговорення

Статистично значущі залежності даних зображено на діаграмах 1-6 із застосуванням регресійного аналізу за показниками парної кореляції та наведенням відповідних формул для розрахунків. Діаметр аорти (Ao) прямо слабо корелює з ОТ ($r=0,29$; $P=0,038$), помірно – з ТЗСЛШд ($r=0,38$; $P=0,007$), ТМШПд ($r=0,42$; $P=0,002$), ММЛШ ($r=0,43$;

Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, № 1 (83)

$P=0,002$) і зворотно – із ФВ ЛШ ($r=-0,29$; $P=0,04$). ТЗСЛШД помірно корелює з ОТ і співвідношенням ОТ/ОС ($r=0,38$; $P=0,006$ та $r=0,33$; $P=0,02$), діаметром Ао, ТМШПд, ММЛШ та ВТСЛШ ($r=0,33-0,60$; $P\leq 0,017-0,001$) і зворотно – з ХС ЛПВЩ та ФВ ($r=-0,28$ і $r=-0,29$; $P=0,039$) відповідно. ТМШПд прямо зв'язана тільки з параметрами ЕхоКГ: діаметром Ао, ТЗСЛШД, ММЛШ та ВТСЛШ ($r=0,36-0,62$; $P\leq 0,009-0,001$). Розрахунковий показник ІММЛШ у жінок корелює погранично з обтяженим анамнезом ($r=0,28$; $P=0,05$), помірно – з концентрацією тригліцеридів (ТГ) ($r=0,36$; $P=0,009$) та ММЛШ ($r=0,43$; $P=0,002$), а у чоловіків – з ОТ та ОТ/ОС ($r=0,35$; $P=0,012$), показниками обміну ліпідів: загальним холестерином, ТГ і ХСЛПНЩ, коефіцієнтом атерогенності (КА) ($r=0,36-0,41$; $P\leq 0,01-0,003$) та ММЛШ ($r=0,42$; $P=0,002$), а також зворотно – із концентрацією вітаміну D ($r=-0,39$; $P=0,004$). Найширший спектр зв'язків спостерігали

за показником ММЛШ: прямий – із тяжкістю ЕАГ і САТ ($r=0,30$; $P=0,034$ і $r=0,33$; $P=0,02$ відповідно), антропометричними параметрами: ОТ, ОС, ОТ/ОС ($r=0,33-0,51$; $P\leq 0,019-0,001$) та такими показниками жирового обміну, як ТГ, КА; і зворотний із ХСЛПВЩ ($r=0,28$; $P=0,05$; $r=0,42$; $P=0,002$ і $r=-0,29$; $P=0,04$) та вмістом холекальциферолу ($r=-0,29$; $P=0,041$) відповідно. Окрім того, ММЛШ корелює у цих пацієнтів із більшістю аналізованих показників ЕхоКГ, виявляючи помірної сили зв'язок: прямий із Ао, лівим передсердям (ЛП), ТЗСЛШД, ТМШПд та ІММЛШ ($r=0,32-0,62$; $P\leq 0,022-0,001$), зворотний – із фракцією викиду (ФВ) та ВТСЛШ ($r=-0,36$; $P=0,009$ і $P=0,01$) відповідно.

На структурні параметри міокарда у хворих на ЕАГ носіїв СС-генотипу гена *AGT* (rs4762) не впливали вік, стать, рівень ДАТ, ІМТ, наявність ЦД2 і куріння, вміст у крові іонізованого Ca^{2+} і ПТГ.

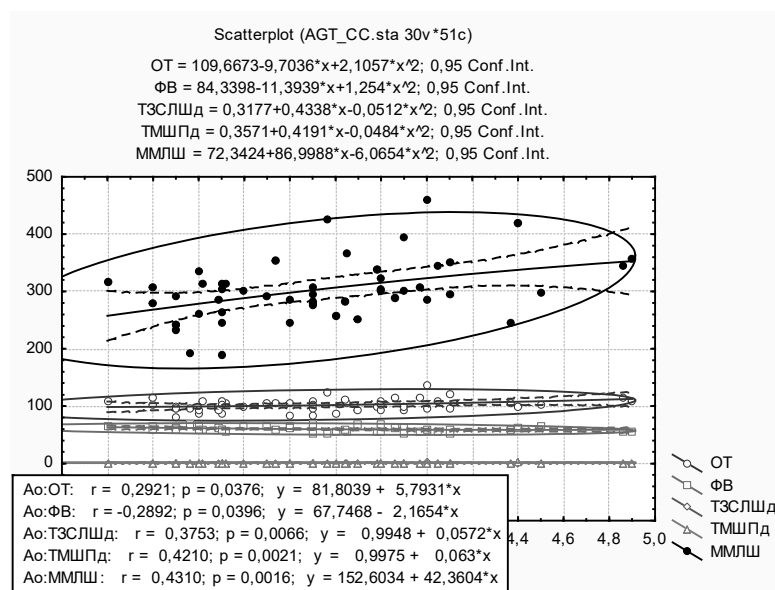


Рис. 1. Статистично значимі зв'язки діаметра аорти (Ао) з антропометричними даними та ЕхоКГ-показниками у хворих-носіїв СС-генотипу гена *AGT* (rs4762).

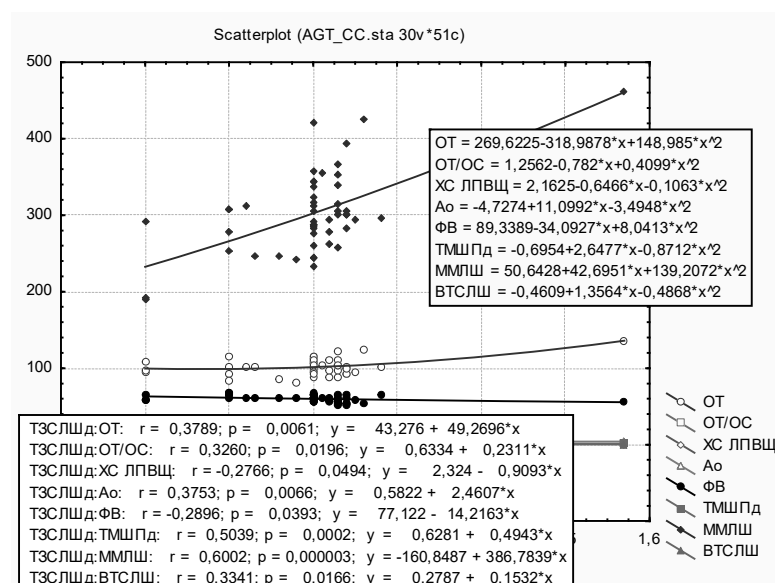


Рис. 2. Статистично значимі зв'язки товщини задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗСЛШД) з антропометричними і лабораторними даними та ЕхоКГ-показниками у хворих-носіїв СС-генотипу гена *AGT* (rs4762).

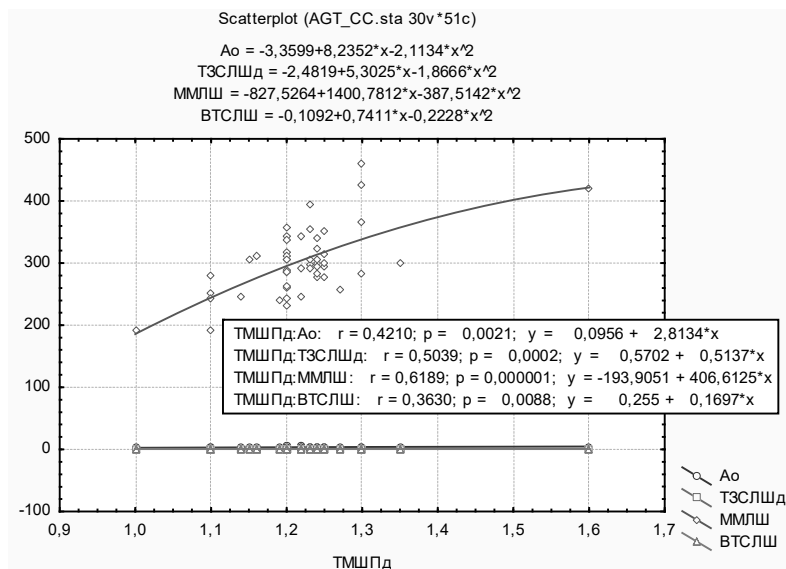


Рис. 3. Статистично значимі зв'язки товщини міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШПд) з окремими ЕхоКГ-показниками у хворих-носіїв *CC*-генотипу гена *AGT* (rs4762).

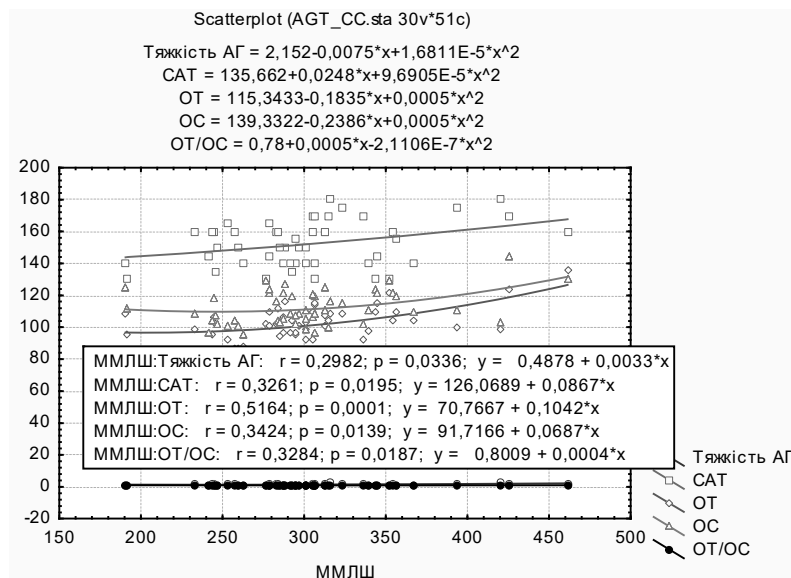


Рис. 4. Статистично значимі зв'язки маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) з анамнестичними, клінічними та антропометричними даними у хворих-носіїв *CC*-генотипу гена *AGT* (rs4762).

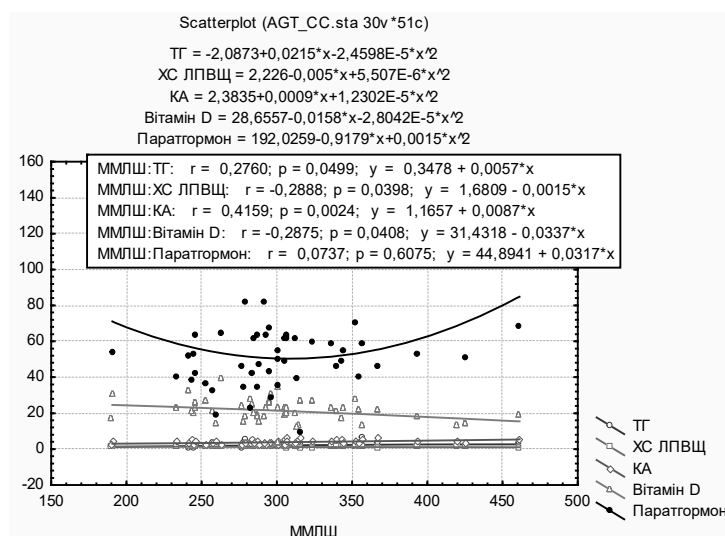


Рис. 5. Статистично значимі зв'язки маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) із показниками обміну ліпідів, концентрацією у крові холекальциферолу та паратгормону у хворих-носіїв *CC*-генотипу гена *AGT* (rs4762).

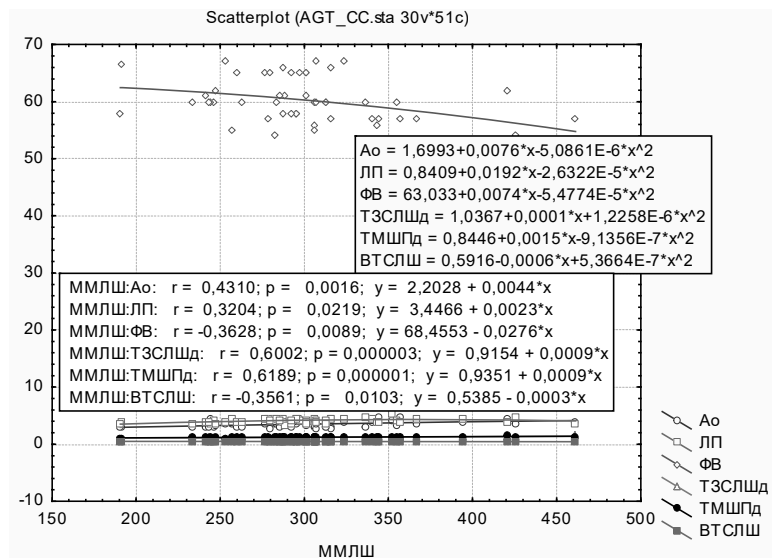


Рис. 6. Статистично значимі зв'язки маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) з показниками ЕхоКГ у хворих-носіїв *СС*-генотипу гена *AGT* (rs4762).

Отримані дані засвідчили, що діаметр Ao прямо помірно корелює із ТЗСЛШд і ТМШПд ($r=0,47$; $p=0,041$ і $r=0,58$; $p=0,008$). На ТЗСЛШд у носіїв Т-алеля гена *AGT* (rs4762) плывають вік і САТ ($r=0,50$; $p=0,027$ і $r=0,47$; $p=0,042$), антропометричні параметри – ІМТ і ОС ($r=0,47$; $p=0,04$), концентрація ПТГ у крові ($r=0,52$; $p=0,022$), а також показники ЕхоКГ: діаметр Ao , ЛП, ТМШПд, ММЛШ, ІММЛШч, ВТСЛШ ($r=0,47-0,80$; $P \leq 0,041-0,001$). ТМШПд також корелювала з віком ($r=0,54$; $p=0,017$) і прямо залежала від низки параметрів ЕхоКГ: діаметра Ao , розміру ЛП, ТЗСЛШд, ММЛШ ($r=0,58-0,81$; $P \leq 0,008-0,001$) і зворотно – від ФВ ЛШ ($r = -0,52$; $p=0,022$).

Розрахунковий ІММЛШ у жінок прямо корелює з ММЛШ ($r=0,46$; $p=0,045$) та зворотно – із ХС ЛПВЩ ($r = -0,50$; $p=0,028$), а у чоловіків прямо – із тяжкістю ЕАГ і САТ ($r=0,45$; $p=0,05$ і $r=0,57$; $p=0,01$) та окремими ЕхоКГ даними: ЛП, ТЗСЛШд, ММЛШ ($r=0,53-0,68$; $P \leq 0,02-0,001$). ММЛШ прямо помірно залежить від величини САТ, ІМТ та ОС ($r=0,47-0,50$; $P \leq 0,044-0,028$) та помірно і сильно – від окремих параметрів ЕхоКГ:

Ao , ТЗСЛШд, ТМШПд, ІММЛШ у жінок та чоловіків ($r=0,46-0,81$; $P \leq 0,045-0,001$), зворотно – від ФВ ЛШ ($r = -0,65$; $p=0,002$). На структурні зміни міокарда у хворих на ЕАГ носіїв Т-алеля гена *AGT* (rs4762) вагомо не впливають стать, рівень елевації ДАТ, обтяжений анамнез за ССЗ, наявність ЦД2 і куріння, ОТ, а також окремі метаболічні параметри: концентрація глюкози, ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, іонізованого Ca^{2+} та рівень холекальциферолу.

При аналізі загальної популяції хворих на ЕАГ встановили, що ММЛШ корелює зворотно з рівнем ХС ЛПВЩ ($r = -0,59$; $p=0,008$) та має сильні прямі залежності з низкою параметрів ЕхоКГ: ТЗСЛШд, ТМШПд, ІММЛШ ($r=0,76-0,92$; $p < 0,001$) і концентричною моделлю ГЛШ ($r=0,55$; $p=0,016$).

Концентрична ГЛШ корелює зворотно помірно із вмістом іонізованого Ca^{2+} крові ($r = -0,50$; $p=0,03$), гранично прямо – з рівнем ПТГ ($r=0,40$; $p=0,05$) та більшістю параметрів ЕхоКГ: розміром ЛП, ТЗСЛШд, ТМШПд, ММЛШ, ІММЛШ і ВТСЛШ ($r=0,47-0,65$; $p \leq 0,04-0,002$) (Рис. 7).

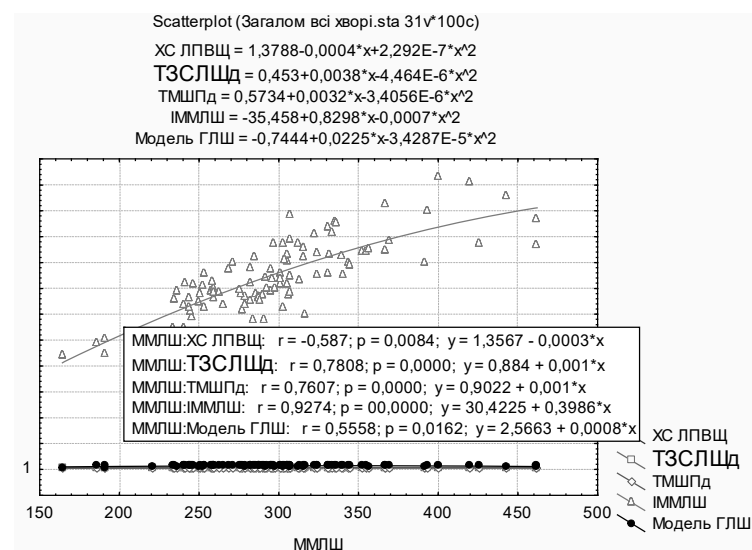


Рис. 7. Кореляції ММЛШ із ХС ЛПВЩ і окремими показниками ЕхоКГ та моделлю ГЛШ у загальній популяції хворих на ЕАГ

Отже, матриця кореляцій засвідчує ширший спектр впливу показників на розвиток ГЛШ при застосуванні для аналізу масиву даних додатково поліморфних сайтів генетичних маркерів *AGT* (rs4762).

Висновки

1. Структурні параметри міокарда, що визначають величину ГЛШ та вид його геометричної моделі, у хворих на ЕАГ корелюють із помірною силою зв'язку з такими показниками: КГ ЛШ розвивається за низького рівня ХС ЛПВЩ, іонізованого Ca²⁺ крові та зростання вмісту ПТГ і високих показників ЕхоКГ: розмірів ЛП, ТЗСЛШд, ТМШПд, ММЛШ, ІММЛШ і ВТСЛШ.

2. Структурно-функціональні зміни міокарда пов'язані з низкою клінічних, антропометричних і метаболічних параметрів та залежать від поліморфних варіантів гена *AGT* (rs4762):

- у носіїв *СС*-генотипу гена *AGT* (rs4762) структура міокарда прямо корелює з окремими антропометричними параметрами з помірною силою зв'язку: ОТ, ОС і ОТ/ОС. ММЛШ та відповідні індексовані показники маси міокарда у цих пацієнтів додатково прямо пов'язані з тяжкістю ЕАГ і рівнем САТ, а також показниками ліпідного обміну: ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, КА, іншими структурними параметрами серцевого м'яза: діаметром Ао, розміром ЛП, ТЗСЛШд, ТМШПд та ВТСЛШ. Натомість зворотний зв'язок із розвитком гіпертрофії міокарда ЛШ за показником ММЛШ встановлено з ХСЛПВЩ, концентрацією холекальциферолу крові та ФВ ЛШ;

- у носіїв *Т*-алеля гена *AGT* (rs4762) товщина стінок міокарда (ТЗСЛШд, ТМШПд) та їх маса прямо

помірно корелюють із віком, тяжкістю ЕАГ і САТ, а також ІМТ, ОС, вмістом ПТГ крові і зворотно – з ХСЛПВЩ та ФВ ЛШ.

References

1. Salako BL, Ogah OS, Adebisi AA, Oladapo OO, Aje A, Adebayo AK, et al. Blood pressure control and left ventricular hypertrophy in hypertensive Nigerians. *Ann Afr Med.* 2009;8(3):156-62. doi: 10.4103/1596-3519.57237
2. Cuspidi C, Sala C, Negri F, Mancia G, Morganti A. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens.* 2012;26(6):343-9. doi: 10.1038/jhh.2011.104
3. Sayin BY, Oto A. Left Ventricular Hypertrophy: Etiology-Based Therapeutic Options. *Cardiol Ther.* 2022;11(2):203-30. doi: 10.1007/s40119-022-00260-y
4. Stewart MH, Lavie CJ, Shah S, Englert J, Gilliland Y, Qamruddin S, et al. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(5-6):446-55. doi: 10.1016/j.pcad.2018.11.002
5. Wuerzner G, Bochud M, Zweijacker C, Tremblay S, Pruijm M, Burnier M. Step Count is Associated with Lower Nighttime Systolic Blood Pressure and Increased Dipping. *Am J Hypertens.* 2013;26(4):527-34. doi: 10.1093/ajh/hps094
6. Sydorhuk LP, Gaborets IY, Sydorhuk AR, Ursulyak YuV, Sokolenko AA, Ivashchuk SI, et al. Combined effects of ACE (I/D) and eNOS (894T>G) genes polymorphism in patients with arterial hypertension in the realization of molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy. *New Armenian Medical Journal.* 2013;7(2):32-42.
7. Sydorhuk A, Sydorhuk L. The severity of essential hypertension in terms of blood pressure values does not depend on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphisms in the West-Ukrainian population. *Journal of Education, Health and Sport.* 2021;11(10):332-41. doi: 10.12775/JEHS.2021.11.10.032

Відомості про авторів:

Сидорчук Л. П. – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри сімейної медицини, Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці, Україна.

E-mail: lsydorchuk@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9279-9531>

Воронюк К. О. – аспірант кафедри сімейної медицини, Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці, Україна.

E-mail: ksju2605@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7233-5112>

Information about authors:

Sydorchuk L. P. – Doctor of Science, Professor, Head of the Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: lsydorchuk@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9279-9531>

Voroniuk K. O. – assistant, Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: ksju2605@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7233-5112>

Стаття надійшла до редакції 16.02.2023

© К. О. Воронюк, Л. П. Сидорчук

