

DOI: 10.26693/jmbs05.04.209

УДК 616.125-008.3+616.12-005.4+616.12-008.331.1]-056.7-07

Подлужний С. Г.

РІВНІ АНГІОТЕНЗИНУ II В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПОЛІМОРФІЗМІВ A1166C, T174M У ПАЦІЄНТІВ З ПАРОКСИЗМАЛЬНОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ НА ТЛІ ІХС ТА ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти
Міністерства охорони здоров'я України»

s.g.podluzhniy@gmail.com

Мета дослідження – визначити рівні ангіотензину II у залежності від поліморфізмів A1166C гену AGTR1, T174M гену AGT у пацієнтів з пароксизмальною фібриляцією передсердь на тлі ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби.

Було проведено проспективне, відкрите порівняльне дослідження на базі комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня №10» Запорізької міської ради. Вибірку пацієнтів проводили в період з 2014 по 2019 рік. Результати дослідження базуються на даних комплексного обстеження і динамічного спостереження за 186 хворими на пароксизмальну фібриляцію передсердь, з них 78 осіб – із сільської місцевості, 98 – із міста Запоріжжя. Практично здорових 31 волонтера обстежили в амбулаторних умовах. Підбір до груп визначався критеріями включення та критеріями виключення. Верифікацію діагнозу пароксизмальної форми фібриляції передсердь проводили згідно з рекомендаціями лікування фібриляції передсердь Європейського товариства кардіологів 2016 року. Всім обстежуваним було проведено визначення поліморфізму генів, рівня ангіотензину II.

У результаті дослідження було задекларовано наступні висновки. У хворих на ішемічну хворобу серця та гіпертонічну хворобу при пароксизмальній фібриляції передсердь визначається зменшення рівню ангіотензину II у групі гомозиготи (CC) по алелі C поліморфізму A1166C гену AGTR1 у порівнянні з групами гомозиготи (AA) по алелі A та гетерозиготи (AC). Рівень ангіотензину II достовірно не відрізнявся у групах поліморфізму T174M гену AGT серед хворих на ішемічну хворобу серця та гіпертонічну хворобу при пароксизмальній фібриляції передсердь. Також було виявлено, що достовірної різниці у рівнях ангіотензину II не було серед груп хворих на ішемічну хворобу серця та гіпертонічну хворобу при пароксизмальній фібриляції передсердь із міської місцевості та із сільської, і групи здорових людей.

Ключові слова: ангіотензин II, поліморфізм, ген, фібриляція передсердь, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри терапії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» «Поліморфізм генів, що регулюють нейрогуморальні системи у мешканців міста Запоріжжя з пароксизмальною формою передсердь на тлі ІХС та гіпертонічної хвороби», № держ. реєстрації 0118U006796. У рамках зазначеної теми автором проведено аналіз співвідношення рівню ангіотензину II у залежності від поліморфізмів A1166C, T174M у пацієнтів з пароксизмальною фібриляцією передсердь на тлі ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби.

Вступ. Фібриляція передсердь (ФП), ішемічна хвороба серця (ІХС) та гіпертонічна хвороба (ГХ) – одні з найскладніших проблем систем охорони здоров'я у світі. Підраховано, що в усьому світі майже мільярд осіб мають артеріальну гіпертензію [1]. До 2025 року ця кількість оцінюється збільшитись на 60%, що означає 1,56 мільярда людей будуть мати гіпертонію [2]. Більш того, прогнозується, що кількість пацієнтів, що мають ФП, в найближчі роки буде зростати. За прогнозами Європейського товариства кардіологів до 2030 року очікується, що кожен четвертий дорослий чоловік середнього віку в Європі і США буде мати ФП [3, 4].

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) відіграє важливу роль у регуляції артеріального тиску. При зниженні артеріального тиску ренін вивільняється головним чином юкстагломерулярними клітинами, і діє на ангіотензиноген (AGT), відщеплюючи декапептид ангіотензин-I (AI), останній перетворюється ангіотензин-перетворюючим ферментом (АПФ) в ангіотензин-II (AII). AII є активним вазосупресором, який викликає звуження

артеріальної гладкої мускулатури. Крім своїх прямих дій, які призводять до підвищення артеріального тиску, АII діє на кору надниркових залоз, викликаючи вивільнення гормону, що утримує натрій, альдостерону [5]. Людський ген для рецептора ангіотензину II 1 типу (AGTR1), розташованого в хромосомі 3q21, має довжину більше 55 кб і складається з п'яти екзонів і чотирьох інтронів, описано єдиний нуклеотидний поліморфізм, в якому є трансверсія аденіну (А) або цитозину (С) або основи (А/С) у положенні 1166 в 3' неперекладеній області гена [6]. Наразі відомо, що більшість дій АII є опосередковані AGTR1. Також вважається, що РААС відіграє важливу роль у розвитку фібриляції передсердь (ФП). Також наразі відомо, що ген AGTR1 регулює гіпертрофію міокарда, розвиток фіброзу та ремодельовання [7]. Сьогодні остаточно невідома роль некодуючого поліморфізму гену AGTR1 в положенні А1166С. Це спонукає нас на вивчення зв'язку між цим поліморфізмом та концентрацією АII у периферійній крові.

Мета дослідження – визначити рівні ангіотензину II у залежності від поліморфізмів А1166С гену AGTR1, Т174М гену AGT у пацієнтів з пароксизмальною фібриляцією передсердь на тлі ІХС поєднаної з гіпертонічною хворобою.

Матеріал та методи дослідження. Для досягнення мети було проведено проспективне, відкрите порівняльне дослідження на базі комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня №10» Запорізької міської ради. Вибірку пацієнтів проводили в період з 2014 по 2019 рр. Результати дослідження базуються на даних комплексного обстеження і динамічного спостереження за 186 хворими на пароксизмальну ФП, з них 78 осіб – із сільської місцевості, 98 – із міста Запоріжжя. Практично здорових 31 волонтера обстежили в амбулаторних умовах.

Критерії включення:

- пацієнти чоловічої та жіночої статі віком від 45 до 65 років;
- рецидив пароксизмальної фібриляції передсердь;
- верифікована стабільна ІХС та гіпертонічна хвороба II стадії;
- відома тривалість захворювання більше 1 року;
- згода хворих на спостереження.

Критерії виключення:

- атріовентрикулярна блокада II-III ступеня;
- шлуночкові аритмії (шлуночкові екстрасистоли, шлуночкова тахікардія);
- недостатність кровообігу більш II класу NYHA;
- онкологічні захворювання; порушення функції щитовидної залози;

- цукровий діабет;
- гемодинамічно значущі вади серця;
- наркоманія, алкогольна залежність, наявність психічних розладів;
- відмова пацієнта від спостереження протягом терміну спостереження.

Скринінг та розподіл хворих на групи. Верифікацію діагнозу пароксизмальної форми фібриляції передсердь проводили згідно з рекомендаціями лікування ФП Європейського товариства кардіологів 2016 року [8, 9]. Наявність ФП визначалося шляхом реєстрації ЕКГ змін у пацієнта при обстеженні. Розподіл хворих на групи проводили після встановлення відповідності хворих щодо критеріїв включення / виключення дослідження залежно від місця проживання:

- у першу групу увійшли 98 хворих на ФП з міста (медіана віку склала 61,0 [45,0 ; 70,0] рік);
- другу - 78 пацієнт з ФП із села (медіана віку склала 60,0 [46,0 ; 69,0] років);
- третю групу склали 31 практично здоровий волонтер (медіана віку склала 58,0 [45,0 ; 66,0] років).

Визначення поліморфізму генів. Виділення ДНК проводили з лейкоцитів цільної крові з використанням стандартного набору «ДНК-Експрес-кров» (Літех, Росія). У процесі виділення ДНК дотримувалися рекомендацій наведених в інструкції до набору. Визначення проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (аналіз поліморфізму довжин рестрикційованих фрагментів) з аллельспецифічними праймерами в режимі реального часу, з використанням ампліфікатора «Rotor-Gene 6000» (Corbett Research, Australia). Визначення поліморфізмів А1166С, Т174М проводили за допомогою наборів реагентів для визначення поліморфізму в геномі людини «SNP-Експрес-у реальному часі» (Літех, Росія).

Визначення ангіотензину II. Дослідження відбувалося за допомогою імуноферментного аналізу крові з периферійної вени досліджуваного. Забір крові здійснювався з ліктьової вени натщесерце, самопливом в пробірки з ЕДТА і розділюючим гелем. Після чого отриману кров центрифугували при 3000 хв⁻¹ при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Одержану плазму переливали в пробірки типу «еппENDORF», після чого заморожували і зберігали при температурі не менше -24 °С до моменту проведення дослідження. Перед передбачуваним дослідженням за добу всі зразки переносили в холодильну камеру з температурою від +2 °С до +8 °С. Розморожені зразки безпосередньо перед дослідженням кілька разів перевертали.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення

наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Статистична обробка отриманих результатів. Кількісні дані представлені у вигляді медіани та міжквартильного діапазону Me [Q₂₅ ; Q₇₅]. Опис якісних даних проводили за допомогою частоти зустрічаємості. Порівняння цих показників здійснювали за допомогою точного двостороннього критерію χ^2 з поправкою Йейтса для таблиць 2x2. При рівні значимості нижче 0,05 ($p < 0,05$) визначали розбіжність між вибірками, що є загальноприйнятим у медико-біологічних дослідженнях.

Результати дослідження та їх обговорення.

Визначали рівні ангіотензину II у плазмі крові у залежності від поліморфізму A1166C гену. Результати представлені в таблиці 1.

Таблиця 1 – Рівні ангіотензину II у плазмі крові хворих у залежності від поліморфізму A1166C гену AGTR1 (Me [25 ; 75], n = 176)

Показники, одиниця вимірювання	Групи обстежених осіб		
	AA (n = 75)	AC (n = 78)	CC (n = 23)
	1	2	3
Ангіотензин II, пг/мл	672,38 [442,63 ; 872,34]	775,00 [586,11 ; 927,78]	334,69 [325,94 ; 343,95]
p-рівень	p ₁₋₂ = 0,15	p ₂₋₃ < 0,001	p ₁₋₃ < 0,001

Аналізуючи залежність рівню ангіотензину II від поліморфізму A1166C гену AGTR1 серед обстежуваних, було виявлено, що у групі гомозиготи (CC) по алелі С в два рази менший рівень ангіотензину II - 334,69 [325,94 ; 343,95]; у порівнянні з групою гомозиготи (AA) по алелі А - 672,38 [442,63 ; 872,34]; та гетерозиготи (AC) - 775,00 [586,11 ; 927,78] ($p < 0,05$). Проте між групами гомозиготи (AA) по алелі А та гетерозиготи (AC) достовірної розбіжності не було ($p > 0,05$).

Окрім цього визначали рівні ангіотензину II у плазмі крові у залежності від поліморфізму T174M гену. Результати представлені в таблиці 2.

Аналізуючи рівні ангіотензину II у плазмі крові хворих у залежності від поліморфізму T174M гену AGT, можна спостерігати, що між групами гомозиготи (TT) по алелі Т - 691,27 [388,45 ; 925,00]; гетерозиготи (TM) - 625,18 [363,27 ; 867,15]; та гомози-

Таблиця 2 – Рівні ангіотензину II у плазмі крові хворих у залежності від поліморфізму T174M гену AGT (Me [25 ; 75], n = 176)

Показники, одиниця вимірювання	Групи обстежених осіб		
	TT (n = 85)	TM (n = 63)	MM (n = 28)
	1	2	3
Ангіотензин II, пг/мл	691,27 [388,45 ; 925,00]	625,18 [363,27 ; 867,15]	666,21 [426,74 ; 848,15]
p-рівень	p = 0,66		

готи (MM) по алелі М - 666,21 [426,74 ; 848,15]; не було виявлено достовірних відмінностей ($p > 0,05$).

Також було проведено порівняння рівнів ангіотензину II у плазмі крові. Результати представлені в таблиці 3.

Таблиця 3 – Рівні ангіотензину II у плазмі крові обстежених осіб (Me [25 ; 75], n = 207)

Показники, одиниця вимірювання	Групи обстежених осіб		
	ФП місто (n = 98)	ФП село (n = 78)	Здорові особи (n=31)
	1	2	3
Ангіотензин II, пг/мл	692,86 [442,63; 927,78]	582,81 [343,95; 804,95]	638,36 [504,24; 738,89]
p-рівень	p = 0,06		

Розподіл рівнів ангіотензину II у плазмі крові хворих з міста складав 692,86 [442,63; 927,78]; у хворих із сільської місцевості – 582,81 [343,95; 804,95]; у здорових осіб – 638,36 [504,24; 738,89]. Достовірної розбіжності між цими групами не було виявлено ($p > 0,05$).

На сьогодні багато дослідників вивчають взаємозв'язок між фібриляцією передсердь, її виникненням, та генетичними факторами, таких як поліморфізми генів. На даний час у дослідженні Y.N. Belenkov et al. було отримано зв'язок між генетичним поліморфізмом A1166C гена AGTR1, який є одним з головних генів РААС та збільшенням ризику розвитку ФП [10].

Окрім цього враховуючи дослідження van Gaal et al., можна знайти, що при поліморфізмі A1166C виникає підвищений ризик серцево-судинних захворювань. Це пояснюється відповіддю на ангіотензин II – підвищенням артеріального тиску. Вважається, що в кінцевому рахунку підвищений рівень ангіотензину II в передсердях збільшує передсердний тиск, що призводить до фіброзу передсердь [11].

Отже, взаємозв'язок між поліморфізмом A1166C, індивідуальною реакцією ангіотензину II

та розвитком ФП стає все більш зрозумілим та може слугувати у майбутньому бути одним з діагностичних критеріїв цього патологічного стану.

Висновки

1. У хворих на ішемічну хворобу серця з гіпертонічною хворобою при пароксизмальній фібриляції передсердь визначається зменшення рівню ангіотензину II у групі гомозиготи (CC) по алелі С поліморфізму A1166C гену AGTR1 у порівнянні з групами гомозиготи (AA) по алелі А та гетерозиготи (АС).
2. Рівень ангіотензину II достовірно не відрізнявся у групах поліморфізму T174M гену AGT серед хворих на ішемічну хворобу серця з гіпертонічною хворобою при пароксизмальній фібриляції передсердь.
3. Також було виявлено, що достовірної різниці у рівнях ангіотензину II не було серед груп хворих на ішемічну хворобу серця з гіпертонічною хворобою при пароксизмальній фібриляції перед-

сердь із міської місцевості та із сільської, і групи здорових людей.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження спрямовані на визначенні залежності ангіотензину II від варіації поліморфізмів генів. Це може допомагати в стратифікації ризику рецидивів ФП, створенні комплексу лікувальних і профілактичних заходів на основі індивідуальних характеристик пацієнта, що в подальшому може скласти основу персоналізованої медицини. Необхідно проведення подальших поглиблених досліджень у цьому напрямку для розробки персоналізованого підходу до вибору лікарських засобів, що може покращити прогноз у пацієнтів з пароксизмальною ФП, що забезпечить прицільну корекцію патогенетичних процесів з урахуванням генотипових особливостей пацієнта.

Конфлікт інтересів. Автор не має конфліктів інтересів.

References

1. Indrayan A, Malhotra RK. *Medical biostatistics*. 4th Edition. CRC Press; 2017. 994 p.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal*. 2018; 39(33): 3021-104.
3. de Moraes ERFL, Cirenza C, Lopes RD, Carvalho AC, Guimaraes PO, Rodrigues AAE, et al. Prevalence of atrial fibrillation and stroke risk assessment based on telemedicine screening tools in a primary healthcare setting. *European journal of internal medicine*. 2019; 67: 36-41.
4. Di Carlo A, Bellino L, Consoli D, Mori F, Zaninelli A, Baldereschi M, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. *EP Europace*. 2019; 21(10): 1468-75.
5. Jaber MMT, Alhashemi WKH, Al-Mofarji ST. Relation between the Angiotensin II Type 1 Receptor (AGTR1)-521C/T Gene Polymorphism and Blood Pressure. *Prensa Med Argent*. 2020; 106: 2.
6. Singh M, Singh AK, Pandey P, Chandra S, Singh KA, Gambhir IS. Molecular genetics of essential hypertension. *Clinical and experimental hypertension*. 2016; 38(3): 268-77.
7. Lakshmanadoss U. (Ed). *Cardiac Arrhythmias*. BoD–Books on Demand; 2018. Available from: <https://www.intechopen.com/books/cardiac-arrhythmias>
8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2016; 50(5): e1-e88.
9. Tsai CT, Lai LP, Lin JL, Chiang FT, Hwang JJ, Ritchie MD, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation. *Circulation*. 2004; 109(13): 1640-6.
10. Belenkov YN, Privalova EV, Kaplunova VY, Stambol'skii DV, Fomin AA. Analysis of morpho-functional parameters of the heart and polymorphisms of Renin-Angiotensin-aldosterone system genes in patients with different variants of the course of hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologija*. 2010; 50(6): 27-34.
11. Van Geel PP, Pinto YM, Voors AA, Buikema H, Oosterga M, Crijns HJ, et al. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries. *Hypertension*. 2000; 35(3): 717-21.

УДК 616.125-008.3+616.12-005.4+616.12-008.331.1]-056.7-07

УРОВНИ АНГИОТЕНЗИНА II В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМОВ A1166C, T174M У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ ИБС И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Подлужный С. Г.

Резюме. Цель исследования – определить уровень ангиотензина II в зависимости от полиморфизмов A1166C гена AGTR1, T174M гена AGT у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца с сопутствующей гипертонической болезнью.

Было проведено проспективное, открытое сравнительное исследование на базе коммунального не-коммерческого предприятия «Городская больница № 10» Запорожского городского совета. Выборку пациентов проводили в период с 2014 по 2019 год. Результаты исследования основаны на данных комплексного обследования и динамического наблюдения за 186 больными пароксизмальной фибрилляцией предсердий, из них 78 человек – из сельской местности, 98 – из города Запорожье. Практически здоровых 31 волонтеров обследовали в амбулаторных условиях. Подбор в группы определялся критериями включения и критериями исключения. Верификацию диагноза пароксизмальной формы фибрилляции предсердий проводили согласно рекомендациям лечения фибрилляции предсердий Европейского общества кардиологов 2016 года. Всем обследуемым было проведено определение полиморфизма генов, уровня ангиотензина II.

В результате проведенного исследования удалось сделать следующие выводы. У обследованных лиц определяется уменьшение уровня ангиотензина II в группе гомозиготы (CC) по аллели C полиморфизма A1166C гена AGTR1 по сравнению с группами гомозиготы (AA) по аллели A и гетерозиготы (AC). Уровень ангиотензина II достоверно не отличался в группах полиморфизма T174M гена AGT среди больных ишемической болезнью сердца с гипертонической болезнью при пароксизмальной фибрилляции предсердий. Также было выявлено, что достоверной разницы в уровнях ангиотензина II не было среди групп больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью при пароксизмальной фибрилляции предсердий из городской местности и из сельской, и группы здоровых людей.

Ключевые слова: ангиотензин II, полиморфизм, ген, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь.

UDC 616.125-008.3+616.12-005.4+616.12-008.331.1]-056.7-07

Angiotensin II Levels depending on Polymorphisms A1166C, T174M in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation on the Background of Coronary Heart Disease and Hypertension Podluzhnyi S. G.

Abstract. *The purpose of the study was to determine the levels of angiotensin II depending on polymorphisms A1166C of the gen AGTR1, T174M of the gen AGT among the patients with paroxysmal atrial fibrillation with the coronary heart disease and hypertension.*

Material and methods. A prospective, open-ended, comparative study was conducted on the basis of the City Hospital No. 10 in Zaporizhzhya. To participate in the study, patients signed the form "Voluntary informed consent to participate in the study". Patients were sampled from 2014 to 2019. The results of the study are based on data from a comprehensive examination and dynamic observation of 186 patients with paroxysmal atrial fibrillation, 78 of whom were from countryside, 98 were from city Zaporizhzhya. Verification of the diagnosis of paroxysmal form of atrial fibrillation was performed in accordance with the recommendations for the treatment of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology in 2016. The presence of atrial fibrillation was determined by recording the electrocardiogram changes in the patient during the examination. The division of patients into groups was performed after establishing the compliance of patients with the inclusion and exclusion criteria of the study depending on the place of residence. Nearly healthy 31 volunteers were examined on an outpatient setting on the basis of City Hospital № 10. All of the subjects were evaluated for gene polymorphism, angiotensin II level.

The results and discussion. The obtained results are the following: The surveyed individuals had lower level of angiotensin II in the homozygote (CC) group in the allele C polymorphism A1166C of the gene AGTR1 compared with the homozygotes (AA) in the allele A and heterozygotes (AC). The level of angiotensin II did not differ significantly in the groups of T174M polymorphism of the AGT gene among patients with coronary heart disease with hypertension and paroxysmal atrial fibrillation. There was no significant difference in angiotensin II levels among groups of patients with coronary heart disease with hypertension and paroxysmal atrial fibrillation from urban and rural areas, and group of healthy people.

Conclusion. The results of the study proved the necessity of the further research to determine the dependence of angiotensin II on the variation of gene polymorphisms. This can help in stratification of the risk of recurrence of atrial fibrillation, creating a set of treatment and prevention measures based on the individual characteristics of the patient, which in turn can form the basis of personalized medicine. Further in-depth research in this direction is needed to develop a personalized approach to drug selection that can improve the prognosis in patients with paroxysmal atrial fibrillation, which will provide targeted correction of pathogenetic processes taking into account the genotypic characteristics of the patient.

Keywords: angiotensin II, polymorphism, gene, atrial fibrillation, coronary heart disease, hypertension.

The author of this study confirms that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 19.04.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування