

ЗАСТОСУВАННЯ НАСТОЙКИ ЛИСТЕЦЯ РЯСКИ МАЛОЇ, L-ТИРОКСИНУ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЇ З МЕТОЮ КОРЕКЦІЇ ГІПОТИРЕОЇДНОГО СТАНУ У ЩУРИВ Національний фармацевтичний університет (м. Харків)

alevtina19820103@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дана робота виконана у рамках науково-дослідної програми Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин і лікарських засобів», № державної реєстрації 0114U000956.

Вступ. Аналіз даних літератури свідчить про те, що захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) займають не останнє місце серед всієї ендокринної патології, і до сих пір залишаються однією з найбільш складних проблем в клінічній ендокринології. Це підтверджується постійно зростаючим рівнем захворюваності, а також високими показниками інвалідизації при цій патології, що пов'язано з погіршенням екологічної обстановки, недостатнім надходженням йоду, зростанням частоти аутоімунних захворювань. Практично кожна друга-третья людина на Землі має ту чи іншу патологію ЩЗ, в структурі якої гіпотиреоз за частотою та соціальною значущістю займає одне з провідних місць [1,2,3].

Необхідно відзначити, що до теперішнього часу для лікування гіпотиреодних станів в основному використовують замісну терапію – препарати гормонів ЩЗ. Однак традиційні пероральні методи гормонотерапії далеко не завжди забезпечують стабільно компенсований перебіг гіпотиреозу, а також в ряді випадків викликають побічні ефекти, не завжди перешкоджають виникненню і прогресуванню ускладнень, нерідко призводять до гормонорезистентності [3,4,5]. У зв'язку з цим виникла необхідність в пошуку альтернативних методів компенсації тиреоїдної недостатності, одним з яких є препарати рослинного походження, які займають істотну частку (30-50%) як європейського, так і світового фармацевтичного ринку [1,5]. Лікарські рослини є найбільш перспективним джерелом біологічно активних речовин тиреотропної дії. Доцільність вивчення в цьому напрямку лікарських рослин визначається широким спектром їх фармакологічної дії та відносною безпечністю при тривалому застосуванні. Поєднане застосування лікарських рослин з гормонами дає можливість проводити корекцію різних симптомів захворювань ЩЗ [2].

Однією з перспективних рослин для профілактики та лікування гіпотиреозу є ряска мала (*Lemna minor*). У результаті проведених фітохімічних досліджень в листеці ряски була встановлена наявність йоду та ще 14 елементів (кальцій, калій, кремній, натрій та ін.). Були ідентифіковані біологічно активні речовини різних хімічних груп (фітостерини, насичені вуглеводні, альдегіди та кетони, жирні кислоти та ін.) [6]. Також встановлена наявність амінокислот, серед яких аспарагінова та глютамінова кислоти, аргінін, лейцин, аланін, валін та лізин [7]. Результати проведених нами попередніх скринінгових досліджень на здорових щурах показали наявність потужної тиреос-

тимуювальної дії листеця ряски малої у вигляді 30% спиртової настойки [8].

Тому, **метою** нашого дослідження стало виявлення ефективності 30% спиртової настойки листеця ряски малої (НЛР) та сумісного його застосування з L-тироксином в умовах експериментального гіпотиреозу.

Об'єкт і методи дослідження. Досліди були проведені на білих нелінійних щурах самцях масою 120-150 г з дотриманням вимог комісії з біоетики НФаУ та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), що узгоджуються з положеннями Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів або в інших наукових цілях» (Страсбург, 1986). Щури утримувалися у стандартних умовах віварію при природному освітленні та раціоні, рекомендованому для даного виду тварин.

Об'єктами дослідження були L-тироксин (Berlin-Chemie, Німеччина) та НЛР, отримана на кафедрі якості, стандартизації та сертифікації ліків НФаУ та стандартизований відповідно до вимог Державної фармакопеї України та Європейської фармакопеї. Експериментальний гіпотиреоз відтворювали щоденним введенням водного розчину мерказолілу (500 мг в 1 л), наданого ТОВ «ФК «Здоров'я», замість питної води протягом 30 днів [9]. Експериментальні тварини були поділені на 6 груп по 10 щурів у кожній: 1-а – інтактний контроль (ІК), 2-а – щури, що отримували тиреостатик мерказоліл (контрольна патологія (КП)), 3-а – щури, що на тлі мерказолілу отримували 30% розчин етанолу, 4-а – щури, що на тлі мерказолілу отримували НЛР в дозі 1,0 мл/100 г маси тіла, 5-а – щури, що на тлі мерказолілу отримували L-тироксин в дозі 5,3 мкг/кг маси тіла, 6-а – щури, що на тлі мерказолілу отримували НЛР та L-тироксин. Дозу L-тироксину розраховували за методом Ю.Р. Риболовлева, виходячи з середньої добової дози тироксину 1,26 мкг/кг [4]. Досліджувані засоби тваринам 3-ої – 6-ої експериментальних груп вводили внутрішньошлунково протягом 21-го дня, починаючи з 13-ої доби введення мерказолілу.

На 12-у, 19-у, 26-у та 34-у добу експерименту дослідних тварин зважували натще. На 33-у добу – вимірювали ректальну температуру, яку реєстрували о 7⁰⁰, 11⁰⁰, 15⁰⁰, 19⁰⁰, 23⁰⁰ та 7⁰⁰ за допомогою електронного термометру. Після закінчення терміну тварин виводили з експерименту шляхом миттєвої декапітації під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг), збирали кров, виділяли та зважували ЩЗ. В сироватці крові визначали концентрацію йодовмісних тиреоїдних гормонів – трийодтироніну загального (Т₃) та вільного (fТ₃) і тироксину загального (Т₄) та вільного (fТ₄) методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем (ТОВ «Хема», Росія).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою стандартного пакета статистичних програм «Statistica 6,0». Отримані експериментальні дані представлені як середнє арифметичне (\bar{x}), його похибка ($\pm S\bar{x}$). Для отримання статистичних висновків застосовували непараметричні методи (критерій Манна-Уїтні). Відмінності між групами вважали вірогідними при прийнятому рівні статистичної значущості $p < 0,05$ [10].

Результати досліджень та їх обговорення.

Мерказоліл – відомий тиреостатик, механізм дії якого полягає у блокуванні синтезу тиреоїдних гормонів на рівні взаємодії моно- та дийодтирозина, а також у гальмівній дії на процес йодування тирозинових фрагментів тиреоглобуліна [11].

Результати дослідження, що представлені на **рисунку 1**, показали, що застосування тиреостатику призвело до змін у масі тіла дослідних тварин. На 12-у добу експерименту у тварин групи КП та тварин 3-6-ої груп відмічалось зростання маси тіла порівняно з вихідною в середньому на 21,2%, а приріст маси тіла у тварин групи ІК становив 24% від початкової. Наприкінці досліді (34-а доба) маса тіла щурів групи КП була меншою, ніж у інтактних щурів на 30,8% (**рис. 1**). Таке явище може бути проявом недостатності тиреоїдних гормонів та соматотропного гормону у молодих тварин. Вважають, що поряд з дефіцитом тироксину та трийодтироніну розвивається й дефіцит соматотропного гормону, секреція якого знаходиться у зв'язку з гормонами ЩЗ [12]. Втрата ваги у тварин також може бути пов'язана зі зниженням апетиту дослідних тварин і, як результат, зменшенням кількості вживаної їжі.

У групі тварин, що на тлі введення мерказолілу отримували 30% спиртову НЛР, приріст маси тіла наприкінці досліді становив 57,9% проти 69,2% у групі ІК. В дослідній групі тварин, що отримували L-тироксин, кінцева маса тіла щурів була меншою, ніж у щурів інтактною групи, але більшою, ніж у групи КП, сумісне введення L-тироксину та НЛР сприяло підвищенню маси тіла на 57,2% (**рис. 1**). Введення щурам екстрагенту – 30% етанолу – не призводило до значних змін у прирості маси тіла, який був на рівні тварин із групи КП.

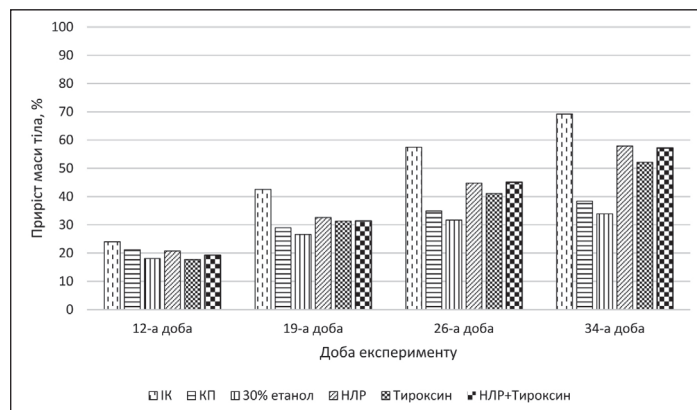


Рис. 1. Динаміка маси тіла у щурів різних груп. ІК – інтактний контроль, КП – контрольна патологія, НЛР – настояка листяча ряски малої.

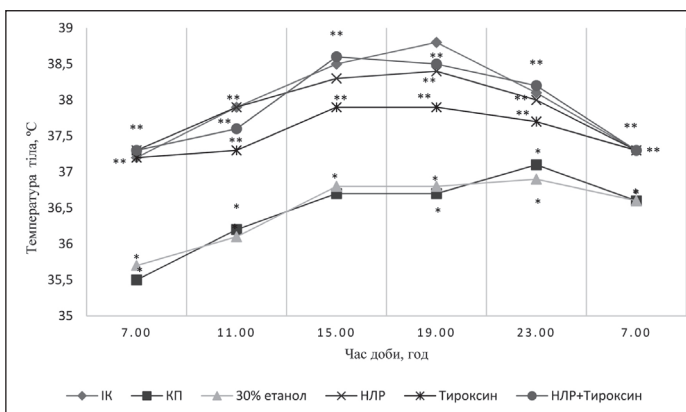


Рис. 2. Крива добових ритмів температури тіла щурів.

Примітка. * – відмінності статистично значущі відносно групи інтактного контролю, $p < 0,05$; ** – відмінності статистично значущі відносно групи контрольної патології, $p < 0,05$.

Розвиток гіпотиреоїдного стану підтверджувався також і змінами ректальної температури у щурів, які вживали мерказоліл, що проявлялося її стійким зниженням у всі фази температурного ритму в середньому на 1°C порівняно з групою ІК (**рис. 2**). Введення 30% спиртової НЛР, L-тироксину та їх комбінації протягом 21-ого дня призводило до статистично значущого підвищення ректальної температури у всі фази добового ритму до рівня інтактного контролю. Застосування 30% етанолу не чинило впливу на ректальну температуру та ознаки стійкого зниження показників температури у всі фази добового ритму залишалися на рівні тварин групи КП (**рис. 2**).

Результати нашого дослідження показали, що вживання мерказолілу призводило до зниження синтетичної функції ЩЗ у експериментальних тварин, що проявлялося у зменшенні рівня тиреоїдних гормонів. При визначенні рівня йодовмісних тиреоїдних гормонів у сироватці крові було знайдено, що введення тиреостатика призвело до статистично вірогідного зменшення концентрації і тироксину, і трийодтироніну тварин в 2,3 та 1,7 разів, відповідно (**табл.**) порівняно з інтактними тваринами. При виділенні та зважуванні ЩЗ в групі КП було виявлено збільшення її розмірів в 3,1 рази порівняно з групою ІК ($p < 0,05$), що свідчило про виражений зобогнений ефект мерказолілу – збільшення розміру та маси ЩЗ (**табл.**). Розвиток експериментального гіпотиреозу у дослідних тварин був підтверджений також зниженим рівнем fT_4 та fT_3 . Оцінка їх вмісту є найбільш адекватним і прямим маркером гормональної функції ЩЖ, оскільки відомо, що за біологічну дію тиреоїдних гормонів відповідають саме вільні T_4 і T_3 та їх вміст не залежить від концентрації зв'язуючих білків. В нашому дослідженні концентрація fT_3 і fT_4 у сироватці крові щурів групи КП порівняно з групою ІК зменшувалась в 1,8 та 2,6 рази ($p < 0,05$), відповідно.

Аналіз отриманих експериментальних даних показав, що у групі тварин, що на тлі введення тиреостатику отримували НЛР маса ЩЗ не відрізнялася від показників групи ІК. Маса ЩЗ при застосуванні досліджуваної настійки зменшувалась в 2,7 рази ($p < 0,05$), що свідчило про наявність антизобогенної дії у НЛР. Дія L-тироксину, який застосовують для

замісної гормональної терапії гіпотиреоїдних станів, проявлялася також у запобіганні зростанню маси ЩЗ внаслідок дії тиреостатика. При цьому, залоза хоча і збільшувалася, але це зростання становило лише 84,8% порівняно з 214,7% у групі КП. Варто відмітити, що ефект L-тироксину відносно запобігання зростання маси ЩЗ був статистично меншим, ніж у випадку застосування НЛР: маса ЩЗ зменшувалась в 1,85 разів ($p < 0,05$). Сумісне введення тваринам НЛР з L-тироксином було так само ефективним, як і НЛР окремо та запобігало розвитку зобогенної дії мерказолілу – маса ЩЗ зменшувалась в 2,7 разів ($p < 0,05$) порівняно з групою КП, що перевищувало ефект L-тироксину (табл.). Виходячи з отриманих даних, можна припустити, що антизобогенний ефект сумісного застосування НЛР та L-тироксину реалізується, ймовірно, за рахунок дії досліджуваної настоячки безпосередньо на морфологічний стан тироцитів ЩЗ, що було підтверджено гістологічними дослідженнями. Введення шурам екстрагенту – 30% етанолу – не запобігало розвитку зобогенного ефекту мерказолілу (табл.).

Експериментальні дані відносно впливу досліджуваних засобів на рівень тиреоїдних гормонів демонструють схожий ефект, як і у випадку їх дії на зростання маси ЩЗ. Курсове введення НЛР сприяло нормалізації функціонального стану ЩЗ та підвищенню її синтетичної функції, що проявлялося у вірогідному підвищенні рівня T_4 , fT_4 , T_3 та fT_3 в 2,4, 2,7, 1,6 та 1,9 разів ($p < 0,05$), відповідно, порівняно з групою КП. В експерименті було показано, що за впливом на вміст тиреоїдних гормонів досліджувана настоячка дещо перевищувала ефект L-тироксину, застосування якого призводило до вірогідного збільшення вмісту T_4 , fT_4 , T_3 та fT_3 порівняно з групою КП в 1,9, 1,9, 1,5 та 1,9 разів ($p < 0,05$), відповідно.

Сумісне введення 30% спиртової НЛР та L-тироксину експериментальним тваринам з мерказоліл-індукованим гіпотиреозом також супроводжувалося підвищенням функціональної активності ЩЗ. Рівень T_4 , fT_4 , T_3 та fT_3 за дії комбінації досліджуваних засобів підвищувався в 2,4, 3,1, 1,8 та 1,9 разів порівняно з групою тварин КП (табл.). Порівняльний

аналіз отриманих результатів відносно впливу досліджуваних засобів на рівень тиреоїдних гормонів при моноведенні та при їх сумісному застосуванні показав, що більш інтенсивне підвищення синтетичної функції ЩЗ спостерігалось у групи шурів, які отримували комбінацію НЛР та L-тироксину. Отримані дані свідчать, що сумісне введення НЛР та L-тироксину було ефективнішим ніж моноведення досліджуваної настоячки на 31,8% за впливом на T_3 , на 11,3% за впливом на T_4 та на 54,9% за впливом на fT_4 (табл.). Можливо припустити, що більша ефективність комбінації досліджуваних засобів виявляється в результаті потенціювання дії НЛР та L-тироксину з одного боку, а з іншого – в результаті безпосереднього впливу 30% спиртової НЛР на синтетичну функцію ЩЗ, який, ймовірно, реалізується за рахунок його дії на ферментні системи, що приймають участь в процесах синтезу, дейодування та зв'язування з білками тиреоїдних гормонів. Механізм дії НЛР на функціональну активність ЩЗ потребує подальшого більш детального вивчення.

Висновки

1. Експериментальний гіпотиреоз, індукований введенням 0,05% розчину мерказолілу, характеризується зниженням функціональної активності ЩЗ, що проявляється у зниженні ректальної температури, збільшенні розміру та маси ЩЗ і зменшенні вмісту тиреоїдних гормонів у сироватці крові дослідних тварин.

2. Застосування НЛР в дозі 1,0 мл/100 г маси тіла тварини чинило коригуючий вплив на гіпотиреоїдний стан ЩЗ, про що свідчило зниження зобогенної дії мерказолілу та вірогідне підвищення рівня T_4 , fT_4 , T_3 та fT_3 у сироватці крові експериментальних тварин до рівня групи інтактного контролю.

3. Тироксин також чинив коригуючий вплив на функцію ЩЗ, проте НЛР дещо перевищувала його за тиреостимулюючою та антизобогенною дією. Сумісне введення НЛР та тироксину призводило до відновлення функціонального стану ЩЗ за усіма досліджуваними показниками ще в більшому ступені, ніж їх застосування окремо, що може свідчити про потенціювальну дію або про прямий вплив НЛР на ЩЗ.

Таблиця.

Маса щитоподібної залози та концентрація тиреоїдних гормонів (T_3 , fT_3 , T_4 , fT_4) у сироватці крові шурів дослідних груп (n=10)

Показник	ІК	КП	30% етанол	НЛР	Тироксин	НЛР + Тироксин
Маса ЩЗ, мг	22,4±0,75	70,5±2,64*	77,6±1,57*	26,0±1,13*/#	41,4±1,41*/#	26,1±1,59*/#
МКЩЗ, ум. од.	0,0097±0,002	0,0402±0,012	0,0428±0,007	0,0131±0,005	0,0206±0,006	0,0125±0,007
T_3 , нмоль/л	1,90±0,11	1,13±0,07*	1,15±0,07*	1,83±0,12#	1,70±0,09#	2,05±0,14#
fT_3 , пмоль/л	6,96±0,20	3,90±0,12*	3,83±0,19*	7,55±0,18#	6,22±0,34#	7,63±0,17#
T_4 , нмоль/л	57,50±2,33	25,25±1,20*	25,46±1,12*	59,65±2,09#	49,00±2,37*/#	62,05±2,07#
fT_4 , пмоль/л	11,09±0,60	4,21±0,11*	4,27±0,10*	11,36±0,31#	8,08±0,60*/#	13,24±0,47*/#

Примітки: * – відмінності статистично значущі відносно групи ІК, $p < 0,05$; # – відмінності статистично значущі відносно групи КП, $p < 0,05$; n – кількість тварин у кожній групі.

4. Настоячка листеця ряски малої може бути віднесена до регуляторів гіпофункції ЩЗ та є перспективною для подальшого вивчення її ефективності та механізмів дії на інших моделях експериментального гіпотиреозу як самостійного засобу, так і в складі фармакологічних комбінацій для профілактики та лікування гіпотиреоїдних станів.

Перспективи подальших досліджень. Отримані експериментальні дані дають можливість стверджувати про доцільність подальших досліджень впливу 30% спиртової настоячки листеця ряски малої на функціональний стан ЩЗ на інших моделях експериментального гіпотиреозу в якості тиреостимулюючого засобу.

Література

1. Kravchenko VI, Postol SV. Dinamika zahvoruvannosti na patologiu schytopodibnoi zalozy v Ukraini. Mezhdunar. endocrinol. zhurn. 2011;3(35):26-31. [in Ukrainian].
2. Lebedynets NV, Parubocha OM. Suchasni aspekti dinamiki endokrinnoi patologii dytyachogo naselennya. Environment Health. 2012;3:21-5. [in Ukrainian].
3. Bajaj JK, Salwan P, Salwan S. Various possible toxicants involved in thyroid dysfunction: a review. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2016;10(1):FE01-FE03. DOI: 10.7860/JCDR/2016/15195.7092
4. Tretyak SI, Hryshchanovich VY. Sovremennye metody lecheniya hypotyreoza. Minsk: BGMU; 2011. 150 s. [in Russian].
5. Fadeev VV. Problemy zamestitel'noi terapii hypotyreoza: sovremennost' i perspektivi. Clin. i eksperimen. thyroideology. 2012;8(3):12-7. [in Russian].
6. Vladymyrova IN, Georgiyants VA. Biologicheski aktivniye soedineniya Lemna minor S. F. gray. Himiko-Farmatsevticheskiy zhurn. 2013;47(11):29-31. [in Russian].
7. Nikiforov LA, Belousov MV, Fursa NS. Izuchenie aminokislotojnogo sostava ryaski maloy (Lemna minor L.). Bulletin Sibirskoy Mediciny. 2011;5:74-7. [in Russian].
8. Kravchenko VN, Georgiyants VA, Vladimirova IN, Kononenko AG, Orlova VA, Shcherbak EA. Vliyanie lekarstvennykh rasteniy na uroven' iodsoderzhaschih gormonov schitovidnoy ghelezi v krovi krysa. Biologist. Zh. Armenia. 2014;4(66):17-21. [in Russian].
9. Pat. 109608 UA A modeling technique of experimental hypothyroidism in laboratory animals.
10. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika. Moskva: Praktika; 1999. 459 s. [in Russian].
11. Constantinou C, Margarity M, Valcana T. Region-specific effects of hypothyroidism on the relative expression of thyroid hormone receptors in adult rat brain. Molecular and Cellular Biochemistry. 2005;278:93-100.
12. Ahmetov AS, Doskina EV. Akromegalia i gigantizm. Moskva: Geotar-Media; 2010. s. 21. [in Russian].

ЗАСТОСУВАННЯ НАСТОЙКИ ЛИСТЕЦЯ РЯСКИ МАЛОЇ, L-ТИРОКСИНУ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЇ З МЕТОЮ КОРЕКЦІЇ ГІПОТИРЕОЇДНОГО СТАНУ У ЩУРІВ

Кононенко А. Г., Кравченко В. М.

Резюме. Проведені експериментальні дослідження з метою оцінки ефективності НЛР та його комбінації з L-тироксину в умовах експериментального гіпотиреозу, викликаного мерказолілом. Встановлено, застосування НЛР та тироксину призводило до зменшення маси ЩЗ, підвищення ректальної температури та рівня T_4 , fT_4 , T_3 та fT_3 у сироватці крові дослідних тварин. Показано, що сумісне введення НЛР та тироксину чинило більший коригуючий вплив на гіпотиреодний стан ЩЗ, ніж при їх застосуванні окремо.

Ключові слова: спиртова настойка листеця ряски, експериментальний гіпотиреоз, мерказоліл, тиреоїдні гормони, L-тироксин.

ПРИМЕНЕНИЕ НАСТОЙКИ ЛИСТЕЦА РЯСКИ МАЛОЙ, L-ТИРОКСИНА И ИХ КОМБИНАЦИИ С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ ГИПОТИРЕОИДНОГО СОСТОЯНИЯ У КРЫС

Кононенко А. Г., Кравченко В. Н.

Резюме. Проведены экспериментальные исследования с целью оценки эффективности НЛР и его комбинации с L-тироксину в условиях экспериментального гипотиреоза, вызванного мерказолилом. Установлено, что применение НЛР и тироксина приводило к уменьшению массы щитовидной железы, повышению ректальной температуры и уровня T_4 , fT_4 , T_3 и fT_3 в сыворотке крови подопытных животных. Показано, что совместное введение НЛР и тироксина оказывало большее корректирующее воздействие на гипотиреодное состояние щитовидной железы, чем при их применении по отдельности.

Ключевые слова: спиртовая настойка листеця ряски, экспериментальный гипотиреоз, мерказолил, тиреоидные гормоны, L-тироксин.

APPLICATION OF TINCTURE FROM LEMNA MINOR FROND, L-THYROXIN AND THEIR COMBINATION FOR THE CORRECTION OF THE HYPOTYROID STATE IN RATS

Kononenko A. G., Kravchenko V. M.

Abstract. To treat hypothyroid conditions mainly use hormone replacement therapy, which causes side effects and often leads to hormone-resistance. However, there was a need to find alternative methods for compensation of hypothyroid state, one of which is herbal preparations.

The aim. Study of the efficiency of 30% tincture from *Lemna minor* frond and its combination with L-thyroxin in experimental hypothyroidism.

Object and methods. Experimental hypothyroidism induced by daily administration of mercazolilum solution instead of drinking water for 30 days. Hypothyroid animals received orally tincture from *Lemna minor* frond, L-thyroxin and its combination. After experiment blood collected, thyroid gland isolated and weighed in rats. Concentrations of T_3 , fT_3 , fT_4 and T_4 estimated in blood serum samples.

Results. It established that the weight of the thyroid gland in rats treated with tincture from *Lemna minor* frond decreased in 2.6 times ($p < 0.05$), in rats treated with L-thyroxin – decreased in 1.9 times ($p < 0.05$). Combination of tincture from *Lemna minor* frond with L-thyroxin led to a decreasing of thyroid weight in 2.5 times ($p < 0.05$) compared with a CP group. Introduction of tincture from *Lemna minor* frond contributed to significant increase of T_4 , fT_4 , fT_3 and T_3 in 2.4, 2.7, 1.6 and 1.9 times ($p < 0.05$), respectively, compared with a CP group. Administration of L-thyroxin led to the likely increase of T_4 , fT_4 , fT_3 and T_3 compared to the CP group in 1.9, 1.9, 1.50 and 1.9 times ($p < 0.05$), respectively. Combination of investigated objects increased levels of T_4 , fT_4 , fT_3 and T_3 in 2.4, 3.1, 1.8 and 1.9 times compared to the animals of CP group.

Conclusions. The administration of tincture from *Lemna minor* frond and L-thyroxin benefit a corrective effect on the thyroid gland hypofunction, and introduction of their combination led to their effect potentiation.

Key words: tincture from *Lemna minor* frond, experimental hypothyroidism, mercazolilum, thyroid hormones, L-thyroxin.

Рецензент – проф. Бобирьова Л. Є.
Стаття надійшла 22.03.2019 року