

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНИХ ПРОЦЕСІВ У ПЛАЗМІ КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ НИРКОВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ДО ТА ПІСЛЯ ГЕМОДІАЛІЗУ

Л. П. Білецька¹, О. П. Хаврона¹, М. М. Вороновська¹, Р. Б. Іваночко²

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

² Львівська обласна клінічна лікарня, м. Львів, Україна

Ключові слова:

хронічна ниркова недостатність, гемодіаліз, антиоксидантна система.

Буковинський медичний вісник. Т.23, № 3 (91). С. 3-7.

DOI:

10.24061/2413-0737.XXIV.3.91.2019.54

E-mail: lilua70@gmail.com

Мета роботи — провести аналіз змін прооксидантних та антиоксидантних процесів у крові хворих на хронічну ниркову недостатність до та після діалізу. **Матеріал і методи.** Провели оцінку про- та антиоксидантних процесів у плазмі крові 16 хворих на хронічну ниркову недостатність (ХНН) V ступеня (гломерулонефрит), групу порівняння складала кровь 20 донорів. Досліджено рівень окисної модифікації білків (ОМБ) та вміст ТБК-активних продуктів, активність супероксиддисмутази (СОД) та каталази (КТ), рівень гідроген сульфідів (H_2S) та вітаміну С у плазмі крові.

Результати. До проведення процедури гемодіалізу у плазмі крові хворих на ХНН посилювався дисбаланс у системі про-антиоксиданти, оскільки вміст ТБК — активних продуктів та продуктів окиснення білків зростав на тлі значного зниження активності ключового ферменту антиоксидантного захисту СОД та вмісту антиоксидантів неферментативного походження H_2S та віт. С. Після гемодіалізу вміст ТБК — активних продуктів знижувався, однак рівень окисномодифікованих білків майже не змінювався, що свідчило про значний ступінь деструкції білкових молекул. Активність ферментів СОД, каталази та кількість H_2S і вітаміну С зменшувалась, вказуючи на значне вичерпання резервів обох ланок антиоксидантного захисту у хворих на ХНН як до, так і після проведення процедури гемодіалізу.

Висновки. Після гемодіалізу активність процесів ліпопероксидації в крові хворих на ХНН знижується, це є сприятливим прогнозом для стабілізації гомеостазу та покращення загального стану хворих, проте залишаються інтенсивними процеси ОМБ, що призводить до виснаження резервів ферментативної та неферментативної ланок системи антиоксидантного захисту.

Ключевые слова:

хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, антиоксидантная система

Буковинский медицинский вестник. Т.23, № 3 (91). С. 3-7.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРООКСИДАНТНИХ И АНТИОКСИДАНТНЫХ ПРОЦЕССОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ДО И ПОСЛЕ ГЕМОДИАЛИЗА

Л. П. Билецкая, О. П. Хаврона, М. М. Вороновская, Р. Б. Иваночко

Цель работы — провести анализ изменений прооксидантных и антиоксидантных процессов в крови больных ХПН до и после гемодиализа.

Материал и методы. Провели оценку про- и антиоксидантных процессов в плазме 16 больных хронической почечной недостаточностью (ХПН) V степени (гломерулонефрит), группу сравнения составила кровь 20 доноров. Исследован уровень окислительной модификации белков (ОМБ) и содержание ТБК-активных продуктов, активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КТ), уровень H_2S та вітаміна С в плазме крові.

Результаты. До проведения процедуры гемодиализа дисбаланс в системе про- антиоксиданты усиливался, поскольку количество ТБК — активных продуктов и продуктов окисления белков в плазме крови больных ХПН повышалось на фоне значительного снижения активности ключевого фермента антиоксидантной защиты СОД, а также содержания неферментативных антиоксидантов H_2S , вітаміна С. После гемодиализа уровень ТБК — активных продуктов уменьшался, однако содержание ОМБ оставалось без изменений. Активность ферментов СОД, каталазы, уровень

Оригінальні дослідження

H_2S и витамина C понижались, что свидетельствовало о значительном истощении резервов обеих звеньев антиоксидантной защиты у больных ХПН как до, так и после процедуры гемодиализа.

Выводы. После проведенного диализа активность процессов липопероксидации в крови больных снижалась, что свидетельствовало о стабилизации гомеостаза и улучшении общего состояния больных, однако уровень интенсивности процессов ОМБ не изменялся, способствуя значительному истощению резервов ферментативного и неферментативного звеньев системы антиоксидантной защиты.

Keywords: Chronic renal failure, hemodialysis, antioxidant system.

Bukovinian Medical Herald. V.23, № 3 (91). P. 3-7.

CHARACTERISTICS OF PRO- AND ANTIOXIDANT PROCESSES IN BLOOD PLASMA OF PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE BEFORE AND AFTER HEMODIALYSIS

L. Biletska, O. Khavrona, M. Voronovska, R. Ivanochko

The aim of the work was to analyze changes of prooxidant and antioxidant processes in blood of patients with chronic renal failure before and after hemodialysis.

Material and methods. It was performed the evaluation of pro-and antioxidant processes in plasma of 16 patients with stage 5 of chronic renal failure (CRF) (glomerulonephritis), and 20 donors (comparison group). In blood plasma were determined the levels of oxidatively modified proteins (OMP) and TBA-active products, superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) activities, the levels of hydrogen sulfide (H_2S) and vitamin C.

Results. The imbalance in pro-antioxidant system in plasma of patients with chronic renal insufficiency intensified before the dialysis procedure, as the content of TBA-active products and oxidatively modified proteins in blood plasma of these patients increased on the background of key antioxidant protection enzyme SOD activities and non-enzymatic antioxidants H_2S and vitamin C significant decreasing. After the dialysis procedure, the content of TBA-active products increased, but the level of oxidatively modified proteins almost didn't change, that pointed to significant degree of degradation of protein molecules. Both SOD and catalase activities and the levels of H_2S and vitamin C were reduced, that pointed to exhaustion of their reserves in patients with chronic renal failure, before and after the dialysis procedure.

Conclusions. After hemodialysis the activity of lipoperoxidation processes in blood of patients decreases, that is a favorable prognosis for the stabilization of homeostasis and improvement of the general patients' condition, but oxidative modification of proteins remains intense, that leads to exhaustion of enzymatic and non-enzymatic antioxidant system reserves.

Вступ. Хронічна ниркова недостатність (ХНН) — захворювання, внаслідок якого спостерігається прогресуюче зменшення діючих нефронів. Розрізняють дві фази вираженої ХНН: компенсаторну та термінальну. Саме на термінальній стадії ХНН порушуються всі функції нирок, що зумовлює зміни гомеостазу внаслідок розвитку дисбалансу водно-сольової, кислотно-лужної рівноваги в організмі [1]. Ключовим патофізіологічним процесом ХНН є зміна кислотно-основного стану крові і тканинної рідини в напрямку ацидозу, що є тригерним чинником багатьох метаболічних порушень, зокрема, сприяє розвитку гіпоксії, активації процесів окиснювальної модифікації білків, пероксидного окиснення ліпідів, порушенням проникності біомембран, розвитку

ендотеліальної дисфункції [2, 3].

Відомо, що процеси прооксидантного характеру відіграють значну роль у реалізації патофізіологічних процесів за умов розвитку хронічної ниркової недостатності і призводять до виснаження резервів як ферментативної, так і неферментативної ланки системи антиоксидантного захисту [4]. У результаті цього виникає дисбаланс між продукцією активних форм кисню та їх нейтралізацією [5, 6,7].

Враховуючи, що головним методом лікування, внаслідок якого відбувається очищення крові у хворих на ХНН, є діаліз, нашим завданням було проаналізувати зв'язки між про- та антиоксидантними процесами у хворих на ХНН до та після проведеної процедури

Таблиця
Показники прооксидантної та антиоксидантної системи (ферментативної, неферментативної ланки) у плазмі крові хворих на хронічну ниркову недостатність до та після гемодіалізу

Групи дослідження	Контроль	До ГД	Після ГД
ТБК- активні продукти, (мкмоль/л)	75,4±5,4	99,2±7,2*	80,5±6,1#
ОМБ, ООГ/мл	0,19±0,06	0,25±0,05*	0,24±0,03
СОД (мкмоль НСТ/ хв·мг протеїну)	28,1±0,9	13,1±0,5*	8,5±0,3#*
Каталаза (мкмоль H ₂ O ₂ / хв·мг·протеїну)	3,10±0,08	3,54±0,09	2,82±0,09
Вітамін С (загальна форма, мкмоль/л)	91,5±13,8	54,0±12,6*	41,6±12,2*
Вітамін С (окиснена форма, мкмоль/л)	43,2±9,8	31,3±9,7	24,5±6,5
H ₂ S (мкмоль/л)	86,6±7,2	65,2±7,6	56,7±5,3*

Примітка:* – достовірність змін відносно вихідних значень (p<0,05);

– достовірність змін відносно показників до гемодіалізу.

гемодіалізу (ГД).

Мета дослідження — провести аналіз змін прооксидантних та антиоксидантних процесів у крові хворих на ХНН до та після гемодіалізу.

Матеріал і методи. Обстеження проводились на базі нефрологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні. Дослідження проводили у плазмі крові 16 хворих на ХНН V ступеня (гломерулонефрит), середній вік пацієнтів становив 56 років, групу порівняння складала кров 20 донорів, середній вік яких — 48 років. Для оцінки про- та антиоксидантних процесів визначали вміст ТБК-активних продуктів [8], рівень окисної модифікації білків (ОМБ) — за концентрацією карбонільних груп [9]. Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали за допомогою реакції відновлення нітротетразолію синього до нітроформазану [10], каталази — з використанням реакції H₂O₂ з молібдатом амонію [11], визначення гідроген сульфідів проводили за Dombkowski R. A. [12], вітаміну С за методом Шпакова А.Е [13] до та після гемодіалізу. Одержані результати статистично опрацьовані за t-критерієм Стьюдента за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 8.0. Статистично достовірними вважали розбіжності при p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Показники вмісту ТБК-продуктів та ОМБ у плазмі людей контрольної групи знаходились у межах норми (75,4 ±5,4 мкмоль/л та 0,19±0,01 ООГ/мл). У хворих на ХНН вміст ТБК — активних продуктів та продуктів окиснення білків плазми крові зростав у 1,3 раза порівняно з контролем. Після проведеного сеансу гемодіалізу рівень ТБК — активних продуктів знизився на 19%

(p<0,05) відносно показників 2-ї групи (до гемодіалізу), а рівень окисномодифікованих білків залишався майже без змін у двох досліджуваних групах (таблиця), що вказує на значний ступінь деструкції білкових молекул, які зазнають модифікаційних змін не лише внаслідок ушкодження токсичними продуктами, що накопичуються в організмі при ХНН, а також стають мішенями дії продуктів перексидного окиснення ліпідів (ПОЛ) [14, 15].

Порушенню балансу в системі ПОЛ-АОЗ сприяють неоднозначні зміни активності та кількості компонентів системи антиоксидантного захисту. Показано, що активність СОД та каталази, ключових ферментів антиоксидантного захисту, у плазмі крові хворих на ХНН до ГД змінювалась неоднаправлено. Так, активність каталази виявляла тенденцію до зростання, а СОД зменшувалась у 2,1 раза (p<0,05) порівняно з контролем. Після проведення сеансу ГД активність двох досліджуваних ферментів СОД та каталази знижувалась на 35% і 20% (p<0,05) відносно показників у хворих людей до ГД. Показані зміни активності ферментів антиоксидантів імовірно пов'язані з розвитком метаболічного ацидозу, характерного для ХНН, і можуть призводити до зростання кількості супероксидного радикала, який шляхом відновлення та внаслідок реакцій дисмутацій утворює більш стабільний продукт H₂O₂. Окрім того, збільшення кількості пероксиду водню могло відбуватись у результаті надмірної активації та подальшого руйнування пероксидом токсичними продуктами, що накопичуються при ХНН [16]. Тому зростання активності каталази стало адекватною відповіддю в умовах збільшення кількості субстрату та імовірно носило

Оригінальні дослідження

компенсаторний характер, оскільки продуктами каталітичної реакції є H_2O та ендogenous кисень, який може використовуватись як акцептор електронів, сприяючи реактивації дихального ланцюга та процесу тканинного дихання за умов зниження синтезу еритропоєтину та розвитку анемії при ХНН [17].

Оцінка кількісних змін досліджуваних антиоксидантів неферментативної природи гідроген сульфід (H_2S) та вітаміну С показала, що рівень H_2S у плазмі крові хворих на ХНН до ГД знизився — на 23% ($p < 0,05$). Після ГД зміни концентрації H_2S у плазмі крові відбувались за подібною тенденцією — знижувались на 12% ($p < 0,05$) відносно показників до ГД та 37% ($p < 0,05$) відносно контролю.

Щодо вітаміну С, то у плазмі хворих на ХНН концентрація його загальної і окисненої форми були нижчими на 45% ($p < 0,05$) та 19% відповідно, відносно показників контрольної групи. Після ГД кількість вітаміну С також знижувалась, так, вміст загальної та окисненої форми — на 27% і 25% порівняно з даними до ГД, та на 60% загальної і 39% ($p < 0,05$) окисненої форми відносно контролю.

Показане зменшення вмісту неферментативних антиоксидантів у хворих на ХНН, особливо вітаміну С, швидше за все пов'язане з його інтенсивним використанням як донора відновних еквівалентів за умов активації ОМБ. Також посилення окиснювальної дії струкції білків призводило до зниження в білках рівня функціонально активних сірковмісних амінокислот, можливих донорів гідрогену сульфід, що, у свою чергу, негативно відображалось на процесах синтезу газового медіатора, зумовлюючи значне зменшення його кількості.

Висновки. Після проведеного гемодіалізу активність процесів ліпопероксидації в крові хворих знижується, що є сприятливим прогнозом для стабілізації гомеостазу та покращення загального стану хворих, проте залишаються інтенсивними процеси окисної модифікації білків, що призводить до виснаження резервів системи антиоксидантного захисту. Пригнічення активності ензимів антиоксидантів та значне використання пулу антиоксидантів неферментативної природи у хворих на хронічну ниркову недостатність до і після гемодіалізу вказує на необхідність додаткового застосування антиоксидантів як до, так і після проведення сеансу гемодіалізу.

Список літератури

1. Тареев ИЕ, Кутырина ИЕ, Николаев АЮ, и др. Пути торможения развития хронической почечной недостаточности. Терапевтический архив. 2000; 72(6):9–14.
2. Avery S V. Molecular targets of oxidative stress. Biochemical Journal. 2011; 434(2): 201–10.
3. Dounousi E, Papavasiliou E, Makedou A, et al. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. Am. J. Kidney Dis. 2006; 48:752–60.
4. Ivanocko R, Biletska L, Sklyarov A. The content of L-arginine, Vitamin C and arginase activity in blood plasma and lymphocytes lysate in patients with chronic kidney disease before and after hemodialysis. 7th Lviv-Lublin conference of experimental and clinical biochemistry. 23-24 May, 2013: 59-62.
5. Aveles P, Criminácio C, Gonçalves S, et al. Association between biomarkers of carbonyl stress with increased systemic inflammatory response in different stages of chronic kidney disease and after renal transplantation. Nephron Clin Pract. 2010; 116: 294–99.
6. Kao MP, Ang DS, Pall A, Struthers A D. Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options. Journal of Human Hypertension. 2010; 24(1):1–8.
7. Kaltsatou A, Sakkas GK, Poulianiti KP, et al. Uremic myopathy: is oxidative stress implicated in muscle dysfunction in uremia. Front Physiol. 2015; 6:102- 105.
8. Тимирбулатов ГА, Селезнев ЕИ. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение. Лабораторное дело. 1981; 4: 209-11.
9. Дубинина ЕЕ. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека. Методы ее определения. Вопросы медицинской химии. 1995; 42(1):4-26.
10. Чевари С, Андял Т, Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте. Лабораторное дело. 1991; 10:15-19.
11. Королюк ГА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988; 1:16-19.
12. Dombkowski RA, Russell MJ, Olson KR. Hydrogen sulfide as an endogenous regulator of vascular smooth muscle tone in trout. Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2004; 286(4):678-85.
13. Шпаков АЕ. К методике раздельного определения общей, редуцированной и дегидроаскорбиновой кислот. Лабораторное дело. 1967;5: 305–306.
14. Иваночко РБ, Білецька ЛП, Склярів ОЯ. Зміни показників системи L-аргінін/нітрогену оксид/аргіназа та оксидативних процесів у плазмі крові хворих з хронічною нирковою недостатністю до та після гемодіалізу. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2014; 1:66-71.
15. Kao MP, Ang DS, Pall A, Struthers A D. Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options. Journal of Human Hypertension. 2010; 24(1):1–8.
16. Tucker P, Scanlan A, Dalbo V. Chronic kidney disease influences multiple systems: describing the relationship between oxidative stress, inflammation, kidney damage, and concomitant disease. Oxid. Med. Cell Longev. 2015; ID: 806358.12
17. Turrens J F. Superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. Bioscience Reports. 1997;17(1):3–8.

References

1. Tareev YE, Kutyryna YE, Nikolaev AJu, i dr. Puti tormozheniya razvytiya khronycheskoi pochechnoi nedostatochnosti [Ways to inhibit the development of chronic renal failure]. Terapevticheskiy arkhiv. 2000; 72(6):9–14. (in Ukrainian).
2. Avery S V. Molecular targets of oxidative stress. Biochemical Journal. 2011; 434(2): 201–10.
3. Dounousi E, Papavasiliou E, Makedou A. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. Am. J. Kidney Dis. 2006; 48:752–60.
4. Ivanocko R, Biletska L, Sklyarov A. The content of L-arginine, Vitamin C and arginase activity in blood plasma and lymphocytes lysate in patients with chronic kidney disease before and after hemodialysis. 7th Lviv-Lublin conference of experimental and clinical biochemistry. 23-24 May, 2013: 59-62.
5. Aveles P, Criminácio C, Gonçalves S, et al. Association between biomarkers of carbonyl stress with increased systemic inflammatory response in different stages of chronic kidney disease and after renal transplantation. Nephron Clin Pract. 2010; 116: 294–99.
6. Kao MP, Ang DS, Pall A, Struthers A D. Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic

- options. *Journal of Human Hypertension*. 2010; 24(1):1–8.
7. Kaltsatou A, Sakkas GK, Poulianiti KP, et al. Uremic myopathy: is oxidative stress implicated in muscle dysfunction in uremia. *Front Physiol*. 2015; 6:102- 105.
 8. Тумырбулатов ГА, Сеlezнев ЕУ. Метод повыshenyja intensity svobodnoradykal'nogo okslenyja lypysoderzhashchykh komponentov krovy u egho dyaghnostycheskoe znachenye [The method of increasing the intensity of free radical oxidation of lipid-containing blood components and its diagnostic value]. *Laboratornoye delo*. 1981; 4: 209-11. (in Russian)
 9. Dubinina EE. Okislitel'naya modifikatsiya belkov syvorotki krovi cheloveka. Metody eye opredeleniya [Oxidative modification of human serum proteins. Methods for its determination]. *Voprosy meditsynskoy khimii*. 1995; 42(1):4-26. (in Russian)
 10. Chevari S, Andyal T, Shtrenger Ya. Opredeleniye antioksidantnykh parametrov krovi i ikh dyagnostycheskoye znacheniye v pozhilom vozraste [Determination of antioxidant parameters of blood and their diagnostic value in the elderly]. *Laboratornoye delo*. 1991; 10:15-19. (in Russian)
 11. Korolyuk GA, Ivanova LI, Mayorova IG. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Method for the determination of catalase activity]. *Laboratornoye delo*. 1988; 1:16-19. (in Ukrainian)
 12. Dombkowski RA, Russell MJ, Olson KR. Hydrogen sulfide as an endogenous regulator of vascular smooth muscle tone in trout. *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2004; 286(4):678-85.
 13. Shpakov Aye. K metodike razdelnogo opredeleniya obshchey redutsirovannoy i degidroaskorbinovoy kislot [To the method of separate determination of total, reduced and dehydroascorbic acids]. *Laboratornoye delo*. 1967;5: 305–306. (in Russian)
 14. Ivanochko R, Biletska L, Skliarov O. Zminy pokaznykiv systemy L-arhinin/nitrohenu oksyd/arhinaza ta oksydatyvnykh protsesiv u plazmi krovi khvorykh z khronichnoiu nyrkovoiu nedostatnistiu do ta pislia hemodializu [Changes in L-arginine / nitrogen oxide / arginase system and oxidative processes in blood plasma of patients with chronic renal insufficiency before and after hemodialysis]. *Ekspyrymentalna ta klinichna fiziologhiia i biokhimiia*. 2014;1:66-71. (in Ukrainian)
 15. Kao MP, Ang DS, Pall A, Struthers A D. Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options. *Journal of Human Hypertension*. 2010; 24(1):1–8.
 16. Tucker P, Scanlan A, Dalbo V. Chronic kidney disease influences multiple systems: describing the relationship between oxidative stress, inflammation, kidney damage, and concomitant disease. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2015; ID: 806358.12.
 17. Turrens J F. Superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. *Bioscience Reports*. 1997;17(1):3–8.

Відомості про авторів:

Білецька Лілія Петрівна — к. біол. н., асистент кафедри біологічної хімії ЛНМУ імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Хаврона Оксана Павлівна — к. біол. н., доцент кафедри біологічної хімії ЛНМУ імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Іваночко Руслана Богданівна — к. мед. н., лікар нефрологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні, м. Львів, Україна.

Вороновська Марія Миколаївна — студентка 6-го курсу медичного факультету ЛНМУ імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Сведения об авторах:

Билецкая Лилия Петровна — к. биол. н., ассистент кафедры биологической химии ЛНМУ имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина.

Хаврона Оксана Павловна — к. биол. н., доцент кафедры ЛНМУ имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина.

Иваночко Руслана Богдановна — к. мед. н., врач нефрологического отделения Львовской областной клинической больницы, г. Львов, Украина.

Вороновская Мария Николаевна — студентка 6-го курса медицинского факультета ЛНМУ имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина.

Information about the authors:

Biletska Lilia — assistant professor of the Department of Biochemistry. Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

Khavriona Oksana — associate professor of the Department of Biochemistry. Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

Ivanochko Ruslana — doctor of the Nephrology and Dialysis Department. Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine.

Mariia Voronovska — the 6th year medical student, Medical Faculty Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

Надійшла до редакції 10.04.2019

Рецензент — доц. Григор'єва Н.П.

© Л. П. Білецька, О. П. Хаврона, М. М. Вороновська, Р. Б. Іваночко, 2019