

The study considers a clinical case of Kimmerle's anomaly in woman born in 1975, where the patient has been given information about this anomaly, principles of treatment, possible consequences. Surgical removal of anomaly has been recommended, but due to patient's refusal of surgery, the course of conservative medical treatment was conducted, in particular angio-, neuroprotective, antioxidant, anti-inflammatory and physical therapy, against the background of which there was a trend to positive clinical effect.

Remembering about the cases of Kimmerle's anomaly, that are quite common in medical practice, in case if patients have dyscirculatory disorders in vertebrobasilar system, one must follow the diagnostic algorithm that should include the definition of neurological status, radiological examination of the cervical spine (simple and functional radiography of spine), ultrasonic Doppler examination of the vessels of neck, transcranial Doppler sonography, selective angiography (if necessary) that allow to make the accurate diagnosis and determine the tactics for further treatment of individuals of this cohort.

**Keywords:** Kimmerle's anomaly, vertebral artery, vertebrobasilar system, circulatory failure.

*Рецензент – проф. Литвиненко Н. В.*

*Стаття надійшла 20.03.2017 року*

УДК 616.233-002.2+616.24-007.63]-036.65:612.017.1

*Куюн Л. О.*

### ЛОКАЛЬНІ РІВНІ ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА СУПРЕСИВНИХ ЦИТОКІНІВ ПРИ ЗАГОСТРЕННІ ХОЗЛ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ)

[ludaalex@ukr.net](mailto:ludaalex@ukr.net)

Робота виконана в рамках програми кафедри торакальної хірургії та пульмонології Національної Медичної Академії Післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України «Діагностика та лікування контузійних пошкоджень легень у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень», № державної реєстрації 01021U000122.

**Вступ.** Патологічними ознаками ХОЗЛ є руйнування паренхіми легень з емфіземою та запаленням бронхіол (малих дихальних шляхів) [2].

Хронічне запалення при стабільному перебігу ХОЗЛ характеризується збільшенням кількості макрофагів, нейтрофілів, Т-лімфоцитів, дендритних клітин та В-лімфоцитів. В свою чергу, збільшення нейтрофілів та В-лімфоцитів асоціюється з більш тяжким перебігом захворювання [4].

Сигаретний дим, який є основною причиною розвитку ХОЗЛ, активує толл-подібні рецептори клітин вродженого імунітету, що призводить до синтезу та вивільнення прозапальних цитокінів [10].

Прозапальні цитокіни, такі як фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), ІЛ-1 та ІЛ-6, виявляються в підвищеній кількості в мокротинні у людей, які страждають на астму та ХОЗЛ. Ці медіатори підсилюють запалення, частково за допомогою активації NF- $\kappa$ B, який призводить до підвищення експресії багатьох запальних генів [1].

Регуляторні Т-лімфоцити виявляють свою імуносупресивну активність шляхом секреції ІЛ-10 та трансформуючого фактору росту  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ). Було встановлено, що рівні ІЛ-10 зворотно корелюють з тяжкістю ХОЗЛ. На противагу цьому, інші дослідження не показали істотних відмінностей в рівнях ІЛ-10 в бронхоальвеолярній рідині у пацієнтів з ХОЗЛ в порівнянні з контрольною групою [7].

В літературі, в основному, наводяться дані про вміст прозапальних медіаторів при загостренні ХОЗЛ, але відсутні результати про порівняльну ха-

рактеристику прозапальних та супресивних цитокінів на локальному рівні.

**Мета роботи:** вивчити локальні рівні прозапальних/супресивних цитокінів та їх порівняльну характеристику у хворих з загостреннями ХОЗЛ.

**Об'єкт і методи дослідження.** У дослідження було включено 104 хворих на ХОЗЛ. Групу контролю склали 98 практично здорових осіб.

В залежності від даних спірометрії, пацієнти отримували інгаляцію через небулайзер гіпертонічним розчином NaCl (4,5%) при ОФВ<sub>1</sub>  $\geq$  65% після інгаляції сальбутамолу або ізотонічним розчином NaCl (0,9%) при ОФВ<sub>1</sub>  $<$  65%. Волонтери отримували інгаляцію через небулайзер ізотонічним розчином NaCl (0,9%). Інгаляція тривала 10 хвилин, потім пацієнт обполіскував ротову порожнину дистильованою водою і відхаркував мокротиння в одноразовий пластиковий контейнер, який поміщався в холодильник і доставлявся в лабораторію не пізніше, ніж через 2 години з моменту отримання зразку.

Вміст цитокінів в індукованому мокротинні досліджували імуноферментним методом з використанням реактивів виробництва Вектор-Бест. Оптичну щільність визначали на аналізаторі «STAT FAX 303 PLUS», виробництва США. Концентрацію визначали в пг/мл.

Всі отримані результати піддані статистичній обробці для параметричних і непараметричних критеріїв з використанням програми «Minitab 16». При аналізі перевірки розподілу на нормальність використовували тест Колмогорова-Смірнова, порівняння центральних тенденцій двох незалежних вибірок з використанням U-критерію Манна-Уїтні і порівняння середніх двох незалежних вибірок за критерієм Ст'юдента. Кількісні зміни представлені у вигляді середніх значень і середньоквадратичних відхилень для параметричних методів і медіани із 1 і 3 квартилем для непараметричних.

Для всіх пацієнтів і волонтерів отримано добровільну письмову згоду на участь в науковому дослідженні, на який є дозвіл комісії з біоетики.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Локальні рівні прозапальних цитокінів в контрольній групі та у хворих на ХОЗЛ представлені в **таблиці 1**.

Результати, які представлені в **таблиці 1**, свідчать про високу активність запального процесу на локальному рівні. Так, концентрації ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$  (**табл. 1**) були достовірно вище ( $p < 0,001$ ) значень контрольної групи. Підвищення активності хронічного запалення при загостренні ХОЗЛ може бути пов'язане із супресивними механізмами реалізації імунної відповіді. Концентрація супресивних цитокінів представлена в **таблиці 2**.

Вміст супресивних цитокінів при загостренні ХОЗЛ (**табл. 2**) також був значно підвищений. Концентрація ІЛ-10 та TGF- $\beta$  була достовірно вищою ( $p < 0,001$ ) в порівнянні з контролем.

Отже, результати, які були отримані нами, ідентифікують про наявність синергізму прозапального та супресивного потенціалу імунної відповіді на локальному рівні.

Отримані нами дані, які свідчать про високу концентрацію ІЛ-1 співпадають з літературними. Так, у пацієнтів з ХОЗЛ спостерігається збільшення рівня ІЛ-1 в сироватці та індукованому мокротинні [9].

В нещодавньому проведеному клінічному дослідженні було показано, що моноклональні антитіла, які нейтралізують ІЛ-1, були неефективними при лікуванні стабільної форми ХОЗЛ [8].

Висока концентрація ІЛ-6 у пацієнтів зі стабільним перебігом ХОЗЛ в порівнянні з контрольною групою може сприяти підвищеному ризику депресії та смертності [5,6].

Рівні ФНП- $\alpha$  збільшуються в крові та мокротинні хворих на ХОЗЛ. Крім цього, було показано, що збільшення рівня розчинної форми рецептора ФНП- $\alpha$  корелює зі зменшенням значень об'єму форсованого видиху за першу секунду у пацієнтів з загостренням ХОЗЛ [12].

ІЛ-10 є одним з основних протизапальних цитокінів, який необхідний для регулювання надмірної активності прозапальних цитокінів та хемокинів [11]. В цитованому дослідженні було показано, що ІЛ-10 знижує активність макрофагів шляхом пригнічення продукування гамма-інтерферону, ІЛ-2, ІЛ-12 та ІЛ-18. Модуляція запальної реакції має важливе значення для збереження балансу імунної системи [3].

Таким чином, в рамках нашої роботи було встановлено, що локальне хронічне запалення при загостренні ХОЗЛ асоціюється зі збільшенням концен-

Таблиця 1.

**Рівні прозапальних цитокінів при загостренні ХОЗЛ (M $\pm$ SD)**

Параметри	Контроль, n=98	ХОЗЛ, n=104	P
ІЛ-1 $\beta$ (пг/мл)	14,9 $\pm$ 9,6	102,3 $\pm$ 39,3	<0,001
ІЛ-6 (пг/мл)	11,1 $\pm$ 4,7	93,3 $\pm$ 30,1	<0,001
ФНП- $\alpha$ (пг/мл)	25,7 $\pm$ 6,1	66,2 $\pm$ 20,9	<0,001

**Примітка:** P – достовірність відмінностей показників контрольної та дослідної груп.

Таблиця 2.

**Рівні супресивних цитокінів при загостренні ХОЗЛ (M $\pm$ SD)**

Параметри	Контроль, n=98	ХОЗЛ, n=104	P
ІЛ-10 (пг/мл)	44,3 $\pm$ 16,4	119,9 $\pm$ 37,7	<0,001
TGF- $\beta$ (пг/мл)	34,7 $\pm$ 8,9	67,2 $\pm$ 17,6	<0,001

**Примітка:** P – достовірність відмінностей показників контрольної та дослідної груп.

трації прозапальних та супресивних цитокінів. На нашу думку такі дані можливо інтерпретувати як збереження супресивної активності імуннокомпетентних клітин незважаючи на високу активність хронічного запалення при загостренні ХОЗЛ.

**Висновки.** Хронічне запалення при загостренні ХОЗЛ характеризується синергізмом прозапального та супресивного потенціалу імунної відповіді. У пацієнтів з ХОЗЛ в порівнянні з контролем спостерігається достовірне ( $p < 0,001$ ) збільшення локальних рівнів прозапальних (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ) та супресивних (ІЛ-10, TGF- $\beta$ ) цитокінів.

**Перспективи подальших досліджень.** Вважаємо, що найбільш перспективними в подальших дослідженнях пацієнтів з метою діагностики та лікування ХОЗЛ є вибір ефективної, специфічної імунотерапії, яка може бути здійснена тільки на базі визначення фенотипу пацієнтів, у яких лікування сприяло покращенню стану здоров'я хворих на ХОЗЛ, особливо тих, у яких ХОЗЛ спостерігається в найбільш важкій, невилікуваній формі. Тому перспективним є визначення біомаркерів, що дає можливість ідентифікації терапевтичних фенотипів хворих на ХОЗЛ. Як показали попередні результати, саме індивідуальний підхід до вибору специфічної, ефективної терапії, виявився найбільш перспективним і успішним методом лікування хворих на ХОЗЛ в період загострення, особливо у тих, у яких форма захворювання найбільш агресивна.

**Література**

1. Barnes P.J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes // J Clin Invest. – 2008. – Vol. 118, № 11. – P. 3546-3556.
2. Caramori G. COPD pathology in the small airways / G. Caramori, P. Casolari, S. Giuffri [et al.] // Panminerva Med. – 2011. – Vol. 53. – P. 51-70.
3. Dolgachev V.A. Interleukin 10 overexpression alters survival in the setting of gram-negative pneumonia following lung contusion / V.A. Dolgachev, B. Yu, L. Sun [et al.] // Shock. – 2014. – Vol. 41. – P. 301-310.
4. Hogg J.C. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease / J.C. Hogg, W. Timens // Annu Rev Pathol. – 2009. – Vol. 4. – P. 435-459.
5. Kelly E. The role of systemic inflammatory biomarkers to predict mortality in chronic obstructive pulmonary disease / E. Kelly, C.A. Owen, V. Pinto-Plata [et al.] // Expert Rev Respir Med. – 2013. – Vol. 7. – P. 57-64.

- Lu Y. Systemic inflammation, depression and obstructive pulmonary function: a population-based study / Y. Lu, L. Feng, M.S. Nyunt [et al.] // *Respir Res.* – 2013. – Vol. 14. – P. 53-64.
- Maneechotesuwan K. Decreased indoleamine 2,3-dioxygenase activity and IL-10/IL-17A ratio in patients with COPD / K. Maneechotesuwan, K. Kasetsinsombat, A. Wongkajornsilp [et al.] // *Thorax.* – 2013. – Vol. 68, № 4. – P. 330-337.
- MedImmune LLC A to Evaluate the Efficacy of MEDI8968 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SPRING) [Accessed February 20, 2014]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01448850>. NLM identifier: NCT01448850.
- Pauwels N.S. Role of IL-1 $\alpha$  and the Nlrp3/caspase-1/IL-1 $\beta$  axis in cigarette smoke-induced pulmonary inflammation and COPD / N.S. Pauwels, K.R. Bracke, L.L. Dupont [et al.] // *Eur Respir J.* – 2011. – Vol. 38. – P. 1019-1028.
- Rovina N. Inflammation and immune response in COPD: where do we stand? / N. Rovina, A. Koutsoukou, N.G. Koulouris // *Mediators Inflamm.* – 2013. – Vol. 15. – P. 35-46.
- Sun L. Dual role of interleukin-10 in the regulation of respiratory syncytial virus (RSV)-induced lung inflammation / L. Sun, T.T. Cornell, A. LeVine [et al.] // *Clin Exp Immunol.* – 2013. – Vol. 172. – P. 263-279.
- Vernooy J.H. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease – soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum / J.H. Vernooy, M. Kъзьkaycan, J.A. Jacobs [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 1218-1224.

УДК 616.233-002.2+616.24-007.63]-036.65:612.017.1

### ЛОКАЛЬНІ РІВНІ ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА СУПРЕСИВНИХ ЦИТОКІНІВ ПРИ ЗАГОСТРЕННІ ХОЗЛ

Куюн Л. О.

**Резюме.** Найбільш характерними ознаками хронічного обструктивного захворювання легень є руйнування паренхіми легень, яке супроводжується розвитком емфіземи і наявністю запалення в бронхіолах (малих дихальних шляхах). Хронічне запалення при ХОЗЛ характеризується збільшенням кількості макрофагів, нейтрофілів, Т-лімфоцитів, дендритних клітин і В-лімфоцитів в умовах стабільного розвитку хвороби. Але у пацієнтів, у яких патологічний процес в легенях відрізнявся найбільш агресивним характером, відмічалось збільшення кількості нейтрофілів і В-лімфоцитів. На думку більшості авторів сигаретний дим є головною причиною розвитку ХОЗЛ, так як він є зовнішнім подразником, який активує толл-подібні рецептори клітин вродженого імунітету, що в свою чергу призводить до синтезу і вивільнення прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), ІЛ-1 $\beta$ , та ІЛ-6. Спостерігається збільшення кількості вище зазначених прозапальних цитокінів в мокротинні у хворих з діагнозом бронхіальної астми і ХОЗЛ. Для цих медіаторів характерна участь в посиленні запального процесу, який частково посилюється за допомогою активації NF- $\kappa$ B. Це приводить до збільшення експресії багатьох генів, які генерують запалення. Регуляторні Т-лімфоцити проявляють свою імуносупресивну активність шляхом секреції ІЛ-10 і трансформуючого фактору росту  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ). Було встановлено, що рівні ІЛ-10 корелюють з важкістю ХОЗЛ. Однак дані наведені іншими авторами не показали наявності суттєвих відмінностей в рівні ІЛ-10 в бронхоальвеолярній рідині хворих з ХОЗЛ в порівнянні з групою контролю. В цілому, в літературі наводяться дані про вміст прозапальних цитокінів в умовах загострення ХОЗЛ, але відсутні результати порівняльної оцінки прозапальних і супресивних цитокінів місцевої локалізації. Тому метою роботи було вивчення локальних рівнів прозапальних/супресивних цитокінів і їх порівняльної характеристики у хворих в період загострення ХОЗЛ.

У дослідження було включено 104 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Групу контролю склали 98 практично здорових осіб. Результати дослідження встановили, що загострення ХОЗЛ призводить до високої активності запального процесу на локальному рівні. У пацієнтів з ХОЗЛ в порівнянні з контролем спостерігається достовірне ( $p < 0,001$ ) збільшення локальних рівнів прозапальних (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ) та супресивних (ІЛ-10, ТФР- $\beta$ ) цитокінів.

Вважаємо, що найбільш перспективними в подальших дослідженнях пацієнтів з метою діагностики та лікування ХОЗЛ є вибір ефективної, специфічної імунотерапії, яка може бути здійснена тільки на базі визначення фенотипу пацієнтів, у яких лікування сприяло покращенню стану здоров'я хворих на ХОЗЛ, особливо тих, у яких ХОЗЛ спостерігається в найбільш важкій, невилікуваній формі. Тому перспективним є визначення біомаркерів, що дає можливість ідентифікації терапевтичних фенотипів хворих на ХОЗЛ. Як показали попередні результати, саме індивідуальний підхід до вибору специфічної, ефективної терапії, виявився найбільш перспективним і успішним методом лікування хворих на ХОЗЛ в період загострення, особливо у тих, у яких форма захворювання найбільш агресивна.

**Ключові слова:** ХОЗЛ, цитокіни, локальний імунітет.

УДК 616.233-002.2+616.24-007.63]-036.65:612.017.1

### ЛОКАЛЬНЫЕ УРОВНИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И СУПРЕССИВНЫХ ЦИТОКИНОВ В УСЛОВИЯХ ОБОСТРЕНИЯ ХОБЛ

Куюн Л. А.

**Резюме.** Наиболее характерными признаками хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является разрушение паренхимы легких, сопровождающееся развитием эмфиземы, и наличие воспаления в бронхолах (малых дыхательных путей). При хроническом воспалении ХОБЛ наблюдается увеличение числа макрофагов, нейтрофилов, Т-лимфоцитов, дендритных клеток и В-лимфоцитов в условиях стабильного развития болезни. Но у больных, у которых патологический процесс в легких отличался наиболее агрессивным характером, отмечалось увеличение количества нейтрофилов и В-лимфоцитов. В работах многих авторов высказывается мнение, что сигаретный дым является основной причиной развития ХОБЛ, так как этот внешний раздражитель активизирует толл-подобные рецепторы клеток врожденного иммунитета и это, в свою очередь, приводит к синтезу и высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6. Наблюдается увеличение количества выше перечисленных провоспалительных цито-

кинов в мокроте у больных с диагнозом бронхиальной астмы и ХОБЛ. Для этих медиаторов характерно участие в усилении воспалительного процесса, который частично усиливается при помощи активации NF-κB, что приводит к увеличению экспрессии многих генов, генерирующих воспаление. Регуляторные Т-лимфоциты проявляют свою иммуносупрессорную активность путем секреции ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста β (ТФР-β). Было установлено, что уровни ИЛ-10 обратно коррелируют с тяжестью ХОБЛ. Однако данные приведенные другими авторами не показали наличие существенных отличий в содержании ИЛ-10 в бронхоальвеолярной жидкости у больных с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой. В целом, в литературе приводятся данные о содержании провоспалительных цитокинов в условиях обострения ХОБЛ, но отсутствуют результаты сравнительной оценки провоспалительных и супрессивных цитокинов местной локализации. Целью работы явилось изучить локальные уровни провоспалительных/супрессивных цитокинов и их сравнительную характеристику у больных в период обострения ХОБЛ.

Исследования были проведены на 104 больных с ХОБЛ. Группа контроля состояла из 98 практически здоровых лиц. Результаты исследования установили, что обострение ХОБЛ приводит к активизации воспалительного процесса на локальном уровне. У больных ХОБЛ по сравнению с контролем наблюдается достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение уровня провоспалительных — ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α и супрессивных — ИЛ-10 и ТФР-β цитокинов. По нашему мнению, полученные данные можно интерпретировать как сохранение супрессивной активности иммунокомпетентных клеток, несмотря на высокую активность воспаления в условиях обострения ХОБЛ.

Считается, что наиболее перспективным направлением в исследовании больных с целью диагностики и лечения ХОБЛ является выбор эффективной, специфичной иммунотерапии, которая может быть осуществлена только на базе определения фенотипа пациентов, у которых лечение способствовало улучшению состояния, особенно тех больных, у которых наблюдалась наиболее тяжелая, неизлечимая форма заболевания. Поэтому перспективным считается определение биомаркеров, что даст возможность идентифицировать терапевтические фенотипы больных ХОБЛ. Как показали предварительные результаты, именно индивидуальный подход к выбору специфической, эффективной терапии оказался наиболее перспективным и успешным методом лечения больных ХОБЛ в период обострения заболевания, особенно тех, у которых заболевание носило тяжелый, агрессивный характер.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, цитокины, локальный иммунитет.

UDC 616.233-002.2+616.24-007.63]-036.65:612.017.1

### LOCAL LEVELS OF PROINFLAMMATORY AND IMMUNOSUPPRESSIVE CYTOKINES DURING EXACERBATION OF COPD

Kuyun L. O.

**Abstract.** Most typical signs of COPD are pulmonary parenchyma destruction followed by emphysema and inflammation in bronchioles (small airways). Stable development of COPD causes the number of macrophages, neutrophils, T-lymphocytes, dendrite cells and B-lymphocytes to increase. However, it has been observed that the number of neutrophils and B-lymphocytes increased in patients whose pathological processes in the lung were more aggressive.

Many authors state in their works that cigarette smoke is the main reason for developing COPD, since this external irritant activates toll-like receptor cells of the innate immunity and this in turn leads to synthesis and release of proinflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor-α, IL-1, and IL-6. All of the listed above proinflammatory cytokines in the sputum of bronchial asthma and COPD patients have been noted to increase. These mediators normally take part in increasing the inflammation process, which is increased partially with the help of activating NF-κB, which in turn leads to increase of many genes expression and generates inflammation. Regulatory T-lymphocytes participate in the proinflammatory process by secretion of IL-10 and the transforming growth factor β. It was found that IL-10 levels are inversely associated with severity of COPD. However this data suggested by other authors did not demonstrate considerable differences in the number of IL-10 within the bronchoalveolar lavage in COPD patients when compared with the control group. Overall, there is information in various works that contains data regarding the amount of proinflammatory cytokines during exacerbation period of COPD. However, there are no definitive results on comparative studies of local proinflammatory and immunosuppressive cytokines during exacerbation of COPD.

The study included 104 patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). The control group included 98 healthy individuals. Results of the study found that COPD exacerbation lead to high inflammatory activity at local level. A significant ( $p < 0.001$ ) increase in local levels of proinflammatory (IL-1β, IL-6, TNF-α) and immunosuppressive (IL-10, TGF-β) cytokines was observed in COPD patients in comparison with the control group. In our opinion, this means that immunosuppressive activity on immunocompetent cells is preserved in spite of increased activity during the exacerbation period of COPD.

It is widely thought that diagnosis and treatment of COPD patients is the most promising area of research. In fact, it is necessary to determine the most effective and specific immunotherapy, which can only be based on the phenotype of patients who responded well to the treatment, especially in the most devastating and untreatable form of the disease. Therefore, being able to determine biomarkers, which will allow us to identify therapeutic phenotypes of COPD patients, is essential and calls for extensive research. Preliminary test data has shown that customized (individual) selection of a specific and effective therapy proved to be most promising and effective in treating COPD patients during exacerbation, more so for patients with severe and aggressive form of COPD.

**Keywords:** COPD, cytokines, local immunity.

Рецензент — проф. Скрипник І. М.

Стаття надійшла 22.03.2017 року