

Міністерство охорони здоров'я України  
Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет»

# **БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК**

Український науково-практичний журнал

Заснований у лютому 1997 року

Видається 4 рази на рік

*Включений до Ulrichsweb™ Global Serials Directory, наукометричних і спеціалізованих баз даних Google Scholar, Index Copernicus International (Польща), Scientific Indexing Services (США), Infobase Index (Індія), Ukrainian research & Academy Network (URAN), НБУ ім. Вернадського, “Джерело”*

**ТОМ 24, № 2 (94)**

---

**2020**

**Редакційна колегія:**

головний редактор Т.М. Бойчук,  
О.Б. Беліков, О.І. Годованець, І.І. Заморський,  
О.І. Івашук (перший заступник головного редактора),  
Т.О. Ілашук, А.Г. Іфтодій, Г.Д. Коваль, О.К. Колоскова,  
В.В. Кривецький (заступник головного редактора),  
В.В. Максим'юк, Т.В. Мохорт, Н.В. Пашковська, Л.П. Сидорчук,  
С.В. Сокольник, В.К. Ташук (відповідальний секретар), С.С. Ткачук,  
О.І. Федів (відповідальний секретар), О.В. Цигикало

**Наукові рецензенти:**

проф. Т.О. Ілашук, проф. А.Г. Іфтодій, проф. О.В. Цигикало

Редакційна рада:  
К.М. Амосова (Київ), В.В. Бойко (Харків),  
А.І. Гоженко (Одеса), В.М. Запорожан (Одеса),  
В.М. Коваленко (Київ), З.М. Митник (Київ),  
В.І. Паньків (Київ), В.П. Черних (Харків),  
Збігнев Копанські (Польща),  
Дірк Брутцерт (Бельгія),  
Раду Крістіан Дабіша (Румунія)  
Віктор Ботнару (Респ. Молдова)

Рекомендовано до друку та до поширення через мережу Інтернет рішенням вченої ради  
Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний  
університет»  
(протокол № 7 від 04.06.2020 року)

Буковинський медичний вісник  
(Бук. мед. вісник) –  
науково-практичний журнал, що  
рецензується  
Bukovinian Medical Herald  
(Buk. Med. Herald)  
Заснований у лютому 1997 р. Видається 4  
рази на рік  
Founded in February, 1997 Published four  
times annually  
Мова видання: українська, російська,  
англійська  
Сфера розповсюдження загальнодержавна,  
зарубіжна  
Свідоцтво про державну реєстрацію:  
серія КВ №15684-4156 ПР від 21.09.2009

Наказом  
Міністерства освіти і науки України від 17  
березня 2020 року № 409 журнал  
“Буковинський медичний вісник”  
включено до категорії "Б" (медичні  
спеціальності - 222) переліку наукових  
фахових видань України  
Адреса редакції: 58002, Чернівці,  
пл. Театральна, 2  
Тел.: (0372) 55-37-54,  
52-40-78  
Факс: (0372) 55-37-54  
e-mail: bmh@bsmu.edu.ua  
Адреса електронної версії журналу в  
Internet:  
<http://e-bmv.bsmu.edu.ua>  
Секретар редакції  
І.І. Павлуник  
Тел.: (0372) 52-40-78

**ВПЛИВ АНТРАЛЮ НА ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ ГОМЕОСТАЗ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ***О.С. Хухліна<sup>1</sup>, І.В. Дудка<sup>1</sup>, Т.В. Дудка<sup>1</sup>, В.С. Смандич<sup>1</sup>, В.О. Павлюк<sup>2</sup>*<sup>1</sup> Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці<sup>2</sup> Департамент охорони здоров'я Чернівецької ОДА**Ключові слова:***хронічний панкреатит, пероксидне окиснення ліпідів, оксидантно-антиоксидантний гомеостаз, лікування.**Буковинський медичний вісник. Т.24, № 2 (94). С. 140-148.***DOI:***10.24061/2413-0737.XXIV.2.94.2020.55***E-mail:***oksanakhukhlina@gmail.com, dudka.inna@bsmu.edu.ua, tetyana.dudka@bsmu.edu.ua, smandych\_vitaliy@bsmu.edu.ua, pv-guoz@ukr.net****Мета дослідження** – встановити ефективність впливу Антралю в лікуванні хронічного панкреатиту (ХП) у фазі загострення на підставі комплексної оцінки клінічного перебігу ХП та оксидантно-антиоксидантного гомеостазу.****Матеріал і методи.** Обстежено 52 хворих на ХП змішаної етіології у фазі загострення середньої тяжкості. Для визначення ефективності лікування за випадковою ознакою сформовано дві репрезентативні групи пацієнтів. Середній вік хворих становив (41,3±4,5) років. Дизайн досліджень передбачав клінічні, лабораторні, біохімічні дослідження крові, імуноферментні методи, біохімічний аналіз дуоденального вмісту, копрограму, ультрасонографію (УСГ) підшлункової залози. Аналіз клінічних, УСГ проявів ХП, біохімічних, лабораторних показників функціонального стану підшлункової залози проводили за загальноприйнятими методиками, які досліджували в динаміці через 30 днів лікування.****Результати.** У хворих на ХП до лікування встановлено значну інтенсивність оксидативного стресу зі зростанням вмісту в крові проміжних та кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів (в 1,6-1,7 раза,  $p<0,05$ ), окиснювальної модифікації білків (у 2,3 раза,  $p<0,05$ ), індукції нітрозитивного стресу (в 1,5 раза,  $p<0,05$ ), які виникли на тлі істотного дефіциту в крові відновленого глутатіону (в 1,3 раза,  $p<0,05$ ) і супроводжувалися компенсаторним напруженням активності каталази (зростання в 1,5 раза,  $p<0,05$ ). Призначення Антралю на тлі комплексної терапії загострення ХП упродовж 30 днів призвело до істотної корекції оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на ХП із вірогідним зниженням вмісту в крові малонового альдегіду (в 1,3 раза,  $p<0,05$ ), ізольованих подвійних зв'язків (в 1,5 раза,  $p<0,05$ ), альдегід- та кетондинітрофенілгідразонів основного характеру (в 1,8 раза,  $p<0,05$ ), нітритів/нітратів (в 1,5 раза,  $p<0,05$ ) завдяки вірогідному зростанню та нормалізації вмісту в еритроцитах відновленого глутатіону (в 1,3 раза,  $p<0,05$ ), нормалізації активності каталази, що супроводжувалось вірогідним усуненням клінічних проявів загострення ХП: астеновегетативного синдрому (OR=3,18, 95% ДІ 1,18-8,63), болю в лівій підреберній ділянці (OR=2,67, 95% ДІ 1,05-6,75), здуття живота (OR=3,06, 95% ДІ 1,13-8,32) ( $p<0,05$ ), усунення запального набряку підшлункової залози (OR=2,67, 95% ДІ 1,05-6,75), синдрому гіперферментемії, запального синдрому (OR=3,22, 95% ДІ 1,22-8,94) та підвищення екзокринної функції підшлункової залози (OR=3,77, 95% ДІ 1,24-11,49) ( $p<0,05$ ).****Висновки.** Запропонована комплексна терапія, із додаванням Антралю, виявила вищий ступінь ефективності, порівняно з базисною терапією, у досягненні антиоксидантного ефекту, що дало змогу знизити інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків, нітрозитивного стресу, які є ключовою ланкою патогенезу загострення хронічного панкреатиту.*

**Ключевые слова:**

хронический панкреатит, пероксидное окисление липидов, оксидантно-антиоксидантный гомеостаз, лечение.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 2 (94). С. 140-148.

**ВЛИЯНИЕ АНТРАЛЯ НА ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ ГОМЕОСТАЗ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ**

**О.С. Хухлина, И.В. Дудка, Т.В. Дудка, В.С. Смандыч, В.О. Павлюк**

**Цель исследования** – установить эффективность воздействия Антраля в лечении хронического панкреатита (ХП) в фазе обострения на основании комплексной оценки клинического течения ХП и оксидантно-антиоксидантного гомеостаза.

**Материал и методы.** Обследовано 52 больных ХП смешанной этиологии в фазе обострения средней тяжести. Для определения эффективности лечения по случайному признаку сформированы две репрезентативные группы пациентов. Средний возраст больных составил (41,3±4,5) лет. Дизайн исследований предусматривал клинические, лабораторные, биохимические исследования крови, иммуноферментные методы, биохимический анализ дуоденального содержимого, копрограмму, ультрасонографию (УСГ) поджелудочной железы. Анализ клинических, УСГ проявлений ХП, биохимических, лабораторных показателей функционального состояния поджелудочной железы проводили по общепринятым методикам, которые исследовали в динамике через 30 дней лечения.

**Результаты.** У больных ХП до лечения установлено значительную интенсивность оксидативного стресса с повышением содержания в крови промежуточных и конечных продуктов пероксидного окисления липидов (в 1,6-1,7 раза,  $p<0,05$ ), окислительной модификации белков (в 2,3 раза  $p<0,05$ ), индукции нитрозитивного стресса (в 1,5 раза,  $p<0,05$ ), которые возникли на фоне существенного дефицита в крови восстановленного глутатиона (в 1,3 раза,  $p<0,05$ ) и сопровождались компенсаторным возрастанием активности каталазы (в 1,5 раза,  $p<0,05$ ). Назначение Антраля на фоне комплексной терапии обострения ХП в течение 30 дней привело к существенной коррекции оксидантно-антиоксидантного гомеостаза у больных ХП с достоверным снижением содержания в крови малонового альдегида (в 1,3 раза,  $p<0,05$ ), изолированных двойных связей (в 1,5 раза,  $p<0,05$ ), альдегид- и кетондинитрофенилгидразонов основного характера (в 1,8 раза,  $p<0,05$ ), нитритов/нитратов (в 1,5 раза,  $p<0,05$ ) благодаря достоверному повышению и нормализации содержания в эритроцитах восстановленного глутатиона (в 1,3 раза,  $p<0,05$ ), нормализации активности каталазы, которые сопровождались достоверным устранением клинических проявлений обострения ХП: астено-вегетативного синдрома (OR=3,18, 95% ДИ 1,18-8,63), боли в левой подреберной области (OR=2,67, 95% ДИ 1,05-6,75), вздутия живота (OR=3,06, 95% ДИ 1,13-8,32) ( $p<0,05$ ), устранение воспалительного отека поджелудочной железы (OR=2,67, 95% ДИ 1,05-6,75), синдрома гиперферментемии, воспалительного синдрома (OR=3,22, 95% ДИ 1,22-8,94) и повышением экзокринной функции поджелудочной железы (OR=3,77, 95% ДИ 1,24-11,49) ( $p<0,05$ ).

**Выводы.** Предложенная комплексная терапия, с добавлением Антраля, показала высокую степень эффективности, по сравнению с базисной терапией, в достижении антиоксидантного эффекта, что позволило снизить интенсивность процессов пероксидного окисления липидов и окислительной модификации белков, нитрозитивного стресса, которые являются ключевым звеном патогенеза обострения хронического панкреатита.

## Оригінальні дослідження

**Key words:** chronic pancreatitis, lipid peroxidation, oxidative-antioxidant homeostasis, treatment.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 2 (94). P. 140-148.

## **EFFECTIVENESS OF ANTRAL ON OXIDANT-ANTIOXIDANT HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS**

**O.S. Khukhlina, I.V. Dudka, T.V. Dudka, V.S. Smandych, V.O. Pavliuk**

**Objective** – to establish the effectiveness of Antral in the treatment of exacerbation phase of chronic pancreatitis (CP) based on a comprehensive assessment of the clinical course of CP and oxidative-antioxidant homeostasis.

**Material and methods.** 52 patients with CP of mixed etiology in the moderate severity exacerbation phase were examined. To represent the effectiveness of treatment on a random basis, two representative groups of patients were formed. The average age of patients was (41.3±4.5) years. The design of the research included clinical, laboratory, biochemical blood tests, enzyme immunoassay, biochemical analysis of duodenal contents, coprogram, ultrasonography (USG) of the pancreas. Analysis of clinical, USG manifestations of CP, biochemical, laboratory indicators of the functional state of the pancreas was performed according to conventional methods, which were studied in the dynamics after 30 days of treatment.

**Results.** Before treatment, a significant intensity of oxidative stress with an increase in the content of intermediate and final products of lipid peroxidation (1.6-1.7 times,  $p<0.05$ ), oxidative protein modification (2.3 times),  $p<0.05$ ), induction of nitrosative stress (1.5 times,  $p<0.05$ ), which arose against the background of a significant deficiency of reduced glutathione in the blood (1.3 times,  $p<0.05$ ) and were accompanied by a compensatory increase of catalase activity (by 1.5 times,  $p<0.05$ ) detected in patients with CP. The prescription of Antral on the background of complex therapy of exacerbation of CP for 30 days led to a significant correction of oxidative-antioxidant homeostasis in patients with CP with a significant decrease in blood malonic aldehyde (1.3 times,  $p<0.05$ ), isolated double bonds (1.5 times,  $p<0.05$ ), the alkaline aldehyde and ketondinitrophenylhydrazones (1.8 times,  $p<0.05$ ), nitrites/nitrates (1.5 times,  $p<0.05$ ) due to the significant increase and normalization of the content of reduced glutathione in erythrocytes (1.3 times,  $p<0.05$ ), normalization of catalase activity, accompanied by probable elimination of clinical manifestations of exacerbation of CP: astheno-vegetative syndrome (OR=3.18, 95% CI 1.18-8.63), pain in the left hypochondrium (OR=2.67, 95% CI 1.05-6.75), stomach bloating (OR=3.06, 95% CI 1.13-8, 32) ( $p<0.05$ ), elimination of inflammatory edema of the pancreas (OR=2,67, 95% CI 1,05-6,75), hyperenzymaemia syndrome, inflammatory syndrome (OR=3,22, 95% CI 1, 22-8,94) and increase of exocrine function of the pancreas (OR=3,77, 95% D and 1.24-11.49) ( $p<0.05$ ).  
**Conclusions.** The proposed complex therapy, with the addition of Antral, demonstrated a higher degree of effectiveness, compared with the basic therapy, in achieving the antioxidant effect, which allowed reducing the intensity of lipid peroxidation and protein oxidative modification, nitrosative stress, which are the main elements in the pathogenesis of exacerbation of chronic pancreatitis.

**Актуальність проблеми.** Проблема лікування та реабілітації хворих на хронічний панкреатит (ХП) є надзвичайно актуальною в сучасній гастроентерології, оскільки кількість хворих на ХП в останні роки продовжує зростати [1- 4]. Вплив кількох етіологічних чинників (зловживання алкоголем, хронічна запальна патологія гепатобіліарної системи, ПХЕС, автоімунні, хронічні вірусні гепатити В, С, токсичні, медикаментно-

зні впливи, гіперліпідемія, ішемія підшлункової залози (ПЗ) тощо) у комбінації з несприятливими ефектами чинників ризику ХП (зловживання екстрактивними, жирними, смаженими стравами, солодкими газованими напоями, продуктами із вмістом шкідливих консервантів, нераціональне харчування із виключенням білків тваринного походження, молока, паління тютюну тощо) сприяють частим загостренням ХП, його прогресую-

чому перебігу із формуванням зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) ПЗ, мальдигестії, мальабсорбції, порушення усіх видів обміну, зниження нутритивного забезпечення організму та трофологічної недостатності [1 - 7].

Аналіз результатів проведених досліджень різних ланок патогенезу ХП, проведених вітчизняними та закордонними вченими, вказує на істотну роль порушення оксидантно-антиоксидантного гомеостазу (ОАГ) із активацією оксидативного (ОС) та нітритивного стресу (НС) на тлі дефіциту природних антиоксидантів та агентів детоксикації [1, 2, 5-9], які є універсальним механізмом пошкодження клітинних мембран, прискорення апоптозу панкреатоцитів, їх цитолізу, гальмуванню процесів репарації та активації фіброзування ПЗ [1 - 4]. Тому логічним для корекції оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, на нашу думку, було б внесення до протоколу лікування хворих на ХП препаратів антиоксидантної дії. Одним із препаратів вітчизняного виробництва, який володіє потужним антиоксидантним ефектом, є Антраль® – універсальний цитопротектор із мембраностабілізуювальною, антиоксидантною, протизапальною та імуномодулюючою дією, який широко апробований у клініці гастроентерології та гепатології [1, 10 - 12]. Антраль® є комплексною сполукою алюмінію з мефенаміновою кислотою (похідна антранілової кислоти), що забезпечує зазначені вище властивості препарату [1]. У той же час, Антраль не володіє жовчогінною дією, що дозволяє призначати його пацієнтам із загостренням ХП. Робочою гіпотезою нашого дослідження є досягнення балансу чинників природної системи антиоксидантного захисту (АОЗ) під впливом Антралю і зниження інтенсивності ОС та НС, що, ймовірно, призведе до швидшого досягнення клінічної ремісії ХП.

**Мета дослідження.** Встановити ефективність впливу Антралю в лікуванні хронічного панкреатиту (ХП) у фазі загострення на підставі комплексної оцінки клінічного перебігу ХП та оксидантно-антиоксидантного гомеостазу.

**Матеріал і методи.** Обстежено 52 хворих на ХП змішаної етіології у фазі загострення середньої тяжкості. Для визначення ефективності лікування за випадковою ознакою сформовано дві репрезентативні групи пацієнтів. Середній вік хворих становив  $(41,3 \pm 4,5)$  років. Групу порівняння склали 30 практично здорових осіб відповідного віку та статі. Перша група (група 1, контрольна) 24 особи) отримувала адаптовану дієту 5п, реосорбілакт 400 мл в/в N.5, рабепразол (20 мг 2 рази на добу), платифіліну гідротартрат 0,2% 1 мл п/ш N.10, поліферментний (креон 20 тис. Од 2 рази в день) препарат упродовж 10 днів у стаціонарі. На амбулаторному етапі пацієнти отримували антисекреторний засіб (рабепразол), спазмолітичний (мебеверину гідрохлорид) та поліферментний препарати (креон) упродовж 20 днів. Основна (група 2) (28 осіб), крім наведеної вище терапії, отримувала Антраль (Фармак ОАО, Київ) по 1 таблетці (200 мг) 3 рази на день упродовж 30 днів.

Діагноз ХП встановлювали на підставі скарг, анамнестичних даних, результатів клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень згідно з наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р., який був оновлений наказом МОЗ України № 638 від 10.09.2014 р. Для класифікації та рубрикації випадків ХП використовувалась Міжнародна статистична класифікація хвороб та причин смерті 10-го перегляду (К 86.1 Хронічний панкреатит). Дизайн досліджень передбачав клінічні, лабораторні, біохімічні дослідження крові (активність  $\alpha$ -амілази у крові), імуноферментні методи (ІФА) (аналіз калу на вміст еластази-1), біохімічний аналіз дуоденального вмісту (активність ферментів ПЗ), копрограму, ультрасонографію (УСГ) ПЗ. Аналіз клінічних, УСГ проявів ХП, біохімічних ( $\alpha$ -амілаза крові), лабораторних показників функціонального стану ПЗ проводили за загальноприйнятими методиками, які досліджували в динаміці через 30 днів лікування. Комплексне УСГ дослідження виконували на ультразвуковому сканері «AU-4 Idea» (Biomedica, Італія) конвексним датчиком із частотою 3,5 МГц. Вміст С-реактивного протеїну в сироватці крові – латексним методом за допомогою набору «НВЛ Гранум» (Україна). У хворих вивчали показники фекальної панкреатичної еластази-1 методом ІФА на імуноферментному аналізаторі «Labsystems Multiskan MS» (Нідерланди).

Вміст у крові молекулярних продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – ізольованих подвійних зв'язків (ППЗ) у сполуках, дію нових кон'югатів (ДК) вивчали за І.А. Волчегорським і співавт., малонового альдегіду у плазмі крові та Ер – за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим. Інтенсивність окиснювальної модифікації білків (ОМБ) визначали за вмістом у сироватці крові альдегід- та кетондинітрофенілгідрозонів основного (АКДНФГ ОХ) та нейтрального характеру (АКДНФГ НХ) за методом О.Є. Дубініної, І.Ф. Мещишена (1998). Вміст у крові метаболітів NO: нітритів/нітратів вивчали за методикою Green L.C. et al. Вміст у крові відновленого глутатіону (ГВ) визначали титраційним методом за О.В. Травіною у модифікації І.Ф. Мещишена, І.В. Петрової. Активність ферменту системи АОЗ – каталази вивчали за методом М.А. Корюлюк та співавт.0

Перед перевіркою статистичних гіпотез проведено аналіз нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках через визначення коефіцієнтів асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана-Шапіро-Уїлкі. Вірогідність змін варіацій у динаміці лікування в разі нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента, в інших випадках – за непараметричним парним Т-критерієм Вілкоксона. Для виявлення ефективності застосування Антралю використовували методику розрахунку показника відношення шансів – Odds Ratio (OR) та визначення його 95% довірчого інтервалу (ДІ). Математичну обробку отриманих даних проводили на комп'ютері на базі процесора AMD Athlon 64 за допомогою програми Primer of Biostatistics. Version 4.03.

## Оригінальні дослідження

**Результати дослідження та їх обговорення** Аналіз впливу запропонованої терапії хворим на ХП (група 2) на перебіг захворювання порівняно з 1-ю групою показує (табл. 1), що через місяць від початку терапії прояви астеновегетативного синдрому (загальна кволість, нездужання, зниження фізичної працездатності) були усунуті у більшості хворих 26 осіб (92,9%) 2-ї групи, тоді як у 1-й групі він залишався в 17 хворих (70,8%) (OR=3,18, 95% ДІ 1,18-8,63). У всіх пацієнтів 2-ї

групи (100,0%) після лікування зникли біль та відчуття тяжкості в епігастральній ділянці (проти 14 (58,3%) у 1-й групі (OR=1,71, 95% ДІ 0,74-3,98), біль у лівій підреберній ділянці (100,0 % проти 37,5%) (OR=2,67, 95% ДІ 1,05-6,75), біль у правій підреберній ділянці (100,0% проти 66,7%) (OR=1,50, 95% ДІ 0,66-3,41), а також практично не турбувала нудота (у 28 хворих (100,0%) проти 14 (58,3%) відповідно у 1-й групі) (OR=1,71, 95% ДІ 0,74-3,98).

Таблиця 1

**Ефективність корекції клінічних симптомів хронічного панкреатиту (у балах) через 30 днів лікування, (M±m)**

Клінічний симптом	Групи обстежених хворих				OR	
	Група 1, n=24		Група 2, n=28		OR	ДІ
	n	%	n	%		
Загальна кволість (відсутня)	7	29,2	26	92,9	3,18	1,18-8,63*
Працездатність (відновилася)	9	37,5	28	100,0	2,67	1,05-6,75*
Сухість у роті (не турбує)	7	29,2	15	53,6	1,84	0,62-5,25
Нудота (не турбує)	14	58,3	28	100,0	1,71	0,74-3,98
Здуття живота (не турбує)	7	29,2	25	89,3	3,06	1,13-8,32*
Біль у лівій підреберній ділянці (відсутній)	9	37,5	28	100,0	2,67	1,05-6,75*
Біль у правій підреберній ділянці (відсутній)	16	66,7	28	100,0	1,50	0,66-3,41
Відчуття тяжкості, біль в епігастральній ділянці оперізувального характеру (відсутні)	14	58,3	28	100,0	1,71	0,74-3,98
Поліфекалія, стеаторея (відсутня)	14	58,3	27	96,4	1,65	0,71-3,85
Набряк голівки ПЗ (відсутній)	16	66,7	28	100,0	1,50	0,66-3,41
Набряк тіла і хвоста ПЗ (відсутній)	9	37,5	28	100,0	2,67	1,05-6,75*
Синдром гіперферментемії (нормалізація $\alpha$ -амілази в крові)	14	58,3	28	100,0	1,71	0,74-3,98
Запалення (нормалізація СРП)	7	29,2	27	96,4	3,22	1,22-8,94*
ЗСН ПЗ (нормалізація еластази-1 калу)	5	20,8	22	78,6	3,77	1,24-11,49*

**Примітки:** 1. OR між показником частоти синдрому після лікування у 1-й та 2-й групі;

2. \* – різниця статистично вірогідна порівняно з показником частоти синдрому після лікування в 1-й групі ( $p < 0,05$ ).

Прояви диспепсичного синдрому (сухість у роті, здуття живота) суб'єктивно зменшились у більшій кількості хворих 2-ї групи, яка відрізнялася від показника в 1-й групі в 1,8 раза (OR=1,84, 95% ДІ 0,62-5,25) та 3,1 раза (OR=3,06, 95% ДІ 1,13-8,32) відповідно ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 1). Позитивним проявом ефективності лікування було відновлення фізичної працездатності у 100,0% хворих 2-ї групи проти 37,5% хворих 1-ї групи (OR=2,67, 95% ДІ 1,05-6,75), що можна пояснити проти-запальними та дезінтоксикаційними ефектами Антралю.

Ультрасонографічні показники розмірів ПЗ також змінилися нерівнозначно: у хворих 2-ї групи в 100,0% усунуто набряк ПЗ як у ділянці голівки, так і в ділянці тіла та хвоста ПЗ, у той час як у хворих 1-ї групи зберігався набряк та збільшення голівки ПЗ у 8 осіб (33,3%) (OR1,50, 95% ДІ 0,66-3,41), а в 15 осіб (62,5%) залишався набряк тіла та хвоста ПЗ (OR 2,67, 95% ДІ

1,05-6,75,  $p < 0,05$ ). За інтенсивністю зменшення запального набряку хвоста ПЗ у групах порівняння результат лікування у пацієнтів 2-ї групи перевищував показник в осіб 1-ї групи у 2,7 раза ( $p < 0,05$ ). Отже, Антраль має потужні протизапальні, протинабрякові, модифікуючі структури ПЗ властивості відносно зменшення її запальної інфільтрації, що потенціє вплив традиційної терапії ХП.

Активність  $\alpha$ -амілази у крові на тлі встановленої до лікування гіперферментемії у фазі загострення ХП після 30 днів лікування істотно знизились в обох групах спостереження (див. табл. 1), однак у пацієнтів 2-ї групи синдром відхилення ферментів у кров був усунутий у 100,0% осіб, у той час як у 1-й групі – лише в 58,3% (OR1,71, 95% ДІ 0,74-3,98). Показник активності запального синдрому у хворих на ХП (вміст у крові СРП) вказує на його усунення після лікування у 96,4% паці-

ентів 2-ї групи проти 29,2% хворих 1-ї групи (OR3,22, 95% ДІ 1,22-8,94) ( $p<0,05$ ) (див. табл. 1). Даний факт свідчить про вірогідний протизапальний ефект терапії, підсиленої додаванням Антралю упродовж місяця.

Аналіз вмісту фекальної еластази-1 у хворих на ХП на 30-й день лікування вказує на вірогідне зростання показника лише в 2-й групі (див. табл. 1) із відновленням секреторної здатності ПЗ у 78,6% проти 20,8% хворих 1-ї групи (OR=3,77, 95% ДІ 1,24-11,49), що можна пояснити потужними протизапальними та регенераторними властивостями Антралю [1,4,5, 7].

До лікування у хворих на загострення ХП встановлено істотне зростання інтенсивності оксидативного стресу за зростанням вмісту в крові проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ: МА ер – в 1,6 раза, ПЗ – в 1,7 раза порівняно з показником у ПЗО ( $p<0,05$ ). Ураховуючи той факт, що до терапії хворих 1-ї групи не були включені препарати антиоксидантної дії – динамічні показники інтенсивності ПОЛ та ОМБ вірогідно відрізнялися від вихідних переважно у 2-й групі спостереження (табл. 2). Так, вміст МА ер після лікування в 1-й групі знизився на 10,9 % ( $p<0,05$ ), у

2-й групі – знизився на 27,7 % ( $p<0,05$ ) із наявністю вірогідної різниці з 1-ю групою ( $p<0,05$ ), однак нормативних показників не досяг. Обчислення за теорією відношення шансів ймовірності досягнення нормативних показників хворими 2-ї групи внаслідок лікування Антралем вказує на вищу ймовірність (OR=2,74, 95% ДІ 0,87-8,59). Для підвищення шансу нормалізації вмісту МА ер у хворих на ХП за допомогою Антралю потрібно продовжити курс лікування.

Вміст ПЗ після лікування в 1-й групі мав лише тенденцію до зниження ( $p>0,05$ ), а в 2-й групі – знизився в 1,5 раза ( $p<0,05$ ) із наявністю вірогідної різниці з 1-ю групою ( $p<0,05$ ), із досягненням нормативних показників. Шанс досягнення нормативних показників вмісту ПЗ хворими 2-ї групи упродовж місяця лікування Антралем істотно перевищує такий у пацієнтів 1-ї групи (OR=3,43, 95% ДІ 1,20-9,78) ( $p<0,05$ ) (див. табл. 2).

До лікування у хворих на ХП у фазі загострення встановлено вірогідне підвищення інтенсивності ОМБ за зростанням показника вмісту в крові АКД-НФГ ОХ у 2,3 раза ( $p<0,05$ ) (див. табл. 2).

Таблиця 2

**Показники інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків, нитрозитивного стресу та чинників антиоксидантного захисту у хворих на хронічний панкреатит у динаміці лікування, (M±m)**

	Показники	Групи хворих на ХП		
		Група 1, (n=24)	Група 2, (n=28)	OR, 95 % ДІ
ПЗО	МА ер., мкмоль/л	8,08±0,11		
	ПЗ, Е220/мл	2,93±0,13		
	АКДНФГОХ, о.од.г/л білка	1,35±0,02		
	Нітрити/нітрати, ммоль/л	15,52±1,45		
	ГВ, ммоль/л	0,92±0,02		
	Каталаза, ммольГВ/хв*гНв	15,07±0,13		
До лікування	МА ер., мкмоль/л	13,21±0,29 *	13,19±0,28 *	-
	ПЗ, Е220/мл	5,12±0,15 *	5,11±0,16 *	-
	АКДНФГОХ, о.од.г/л білка	3,10±0,09 *	3,09±0,08 *	-
	Нітрити/нітрати, ммоль/л	23,89±1,35 *	23,91±1,34 *	-
	ГВ, ммоль/л	0,72±0,02 *	0,71±0,02 *	-
	Каталаза, ммольГВ/хв*гНв	22,71±0,36 *	22,70±0,38 *	-
Через 30 днів	МА ер., мкмоль/л	11,75±0,24 **/	9,54±0,21 **/#	2,74 ДІ 0,87-8,59
	ПЗ, Е220/мл	4,79±0,16 *	3,50±0,15 **/#	3,43 ДІ 1,20-9,78#
	АКДНФГОХ, о.од.г/л білка	2,94±0,08 *	1,75±0,07 **/#	4,29 ДІ 1,42-12,93#
	Нітрити/нітрати, ммоль/л	21,16±1,15 *	16,37±1,02 **/#	3,28 ДІ 1,15-9,39#
	ГВ, ммоль/л	0,78±0,02 *	0,90±0,01 **/#	4,11 ДІ 1,36-12,45#
	Каталаза, ммоль ГВ/хв*гНв	20,01±0,27 **/	15,12±0,14 **/#	2,79 ДІ 1,07-7,29#

#### Примітки:

- Група1 (контрольна) - хворі на ХП, які отримували традиційну терапію ХП; група 2 (основна) - хворі на ХП, які додатково отримували Антраль.
- \* – різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб ( $p<0,05$ ); \*\* - різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ( $p<0,05$ ); # - різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих групи 1 ( $p<0,05$ ).



## Оригінальні дослідження

Водночас, найвища ефективність впливу терапії, що містить Антраль, встановлена щодо корекції процесів ОМБ у хворих на ХП, де зниження вмісту у крові АКДНФГ ОХ після лікування становило 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником до лікування із нормалізацією показників ( $p > 0,05$ ). У 1-й групі зниження вмісту в крові карбонільних похідних у динаміці лікування було невірогідним і нормативних значень не досягало (табл. 2). Шанс досягнення нормативних показників вмісту АКДНФГ ОХ хворими 2-ї групи упродовж місяця істотно перевищував такий у хворих 1-ї групи ( $OR=4,29$ , 95% ДІ 1,42-12,93) ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 2), що вказує на доцільність призначення Антралю у терапії загострення ХП.

Вміст у крові токсичних метаболітів NO – нітритів/нітратів, надлишок яких був встановлений до лікування у хворих на ХП, після лікування у 1-й групі мав лише тенденцію до зниження ( $p > 0,05$ ), а в 2-й групі – знизився в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) із наявністю вірогідної різниці з 1-ю групою ( $p < 0,05$ ), із досягненням нормативних показників у 2-й групі. Шанс досягнення нормативних показників вмісту нітритів/нітратів хворими 2-ї групи упродовж місяця лікування Антралем і, таким чином, подолання пошкоджувального впливу нітрозитивного стресу, істотно перевищує такий у хворих 1-ї групи ( $OR=3,28$ , 95% ДІ 1,15-9,39) ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Аналіз показників АОЗ до лікування у хворих на ХП вказує на істотний дефіцит вмісту в крові ГВ – важливого чинника АОЗ та природної системи детоксикації. Антиоксидантні властивості Антралю зумовили його здатність замішувати дефіцит і підсилювати ефекти ГВ цих осіб. Дійсно, динамічні показники вмісту ГВ змінювалися вірогідно у хворих 2-ї групи – на момент закінчення лікування вміст ГВ зріс відповідно в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) і досягнута фактична нормалізація показника (табл. 2). У хворих 1-ї групи вміст ГВ у крові змінювався невірогідно ( $p > 0,05$ ). Шанс досягнення нормативних показників вмісту ГВ хворими 2-ї групи упродовж місяця лікування Антралем і, таким чином, подолання пошкоджувального впливу ОС та НС, істотно перевищує такий у хворих 1-ї групи ( $OR=4,11$ , 95% ДІ 1,36-12,45) ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 2).

Водночас, активність каталази, яка до лікування у хворих на ХП була компенсаторно підвищена в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 2), після лікування в обох групах порівняння вірогідно знизилась: відповідно, у 1-й групі – на 11,5%, а в 2-й групі – на 29,0% із нормалізацією показника в 2-й групі порівняння ( $p > 0,05$ ) (див. табл. 2). Обчислення шансу досягнення нормативних показників активності каталази хворими 2-ї групи упродовж місяця лікування Антралем істотно перевищує такий у хворих 1-ї групи ( $OR=2,79$ , 95% ДІ 1,07-7,29) ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 2).

Таким чином, запропонована комплексна терапія з додаванням Антралю виявила вищий ступінь ефективності у досягненні антиоксидантного ефекту, що дало змогу знизити інтенсивність процесів ПОЛ та ОМБ, НС, які є ключовою ланкою патогенезу загострення ХП.

**Висновки.** 1. У хворих на хронічний панкреатит до лікування встановлено значну інтенсивність оксидативного стресу зі зростанням вмісту в крові проміжних та кінцевих продуктів перексидного окиснення ліпідів (в 1,6-1,7 раза,  $p < 0,05$ ), окиснювальної модифікації білків (у 2,3 раза,  $p < 0,05$ ), індукції нітрозитивного стресу (в 1,5 раза,  $p < 0,05$ ), які виникли на тлі істотного дефіциту в крові відновленого глутатіону (в 1,3 раза,  $p < 0,05$ ), і супроводжувалися компенсаторним напруженням активності каталази (зростання в 1,5 раза,  $p < 0,05$ ).

2. Призначення Антралю на тлі комплексної терапії загострення хронічного панкреатиту упродовж 30 днів призвело до істотної корекції оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на хронічний панкреатит із вірогідним зниженням вмісту в крові малонового альдегіду (в 1,3 раза,  $p < 0,05$ ), ізольованих подвійних зв'язків (в 1,5 раза,  $p < 0,05$ ), альдегід - та кетондинітрофенілгідрозонів основного характеру (в 1,8 раза,  $p < 0,05$ ), нітритів/нітратів (в 1,5 раза,  $p < 0,05$ ) завдяки вірогідному зростанню та нормалізації вмісту в еритроцитах відновленого глутатіону (в 1,3 раза,  $p < 0,05$ ), нормалізації активності каталази, що супроводжувалось вірогідним усуненням клінічних проявів загострення хронічного панкреатиту: астено-вегетативного синдрому ( $OR=3,18$ , 95% ДІ 1,18-8,63), болю в лівій під-реберній ділянці ( $OR=2,67$ , 95% ДІ 1,05-6,75), здуття живота ( $OR=3,06$ , 95% ДІ 1,13-8,32) ( $p < 0,05$ ), усунення запального набряку підшлункової залози ( $OR=2,67$ , 95% ДІ 1,05-6,75), синдрому гіперферментемії, запального синдрому ( $OR=3,22$ , 95% ДІ 1,22-8,94) та підвищення екзокринної функції підшлункової залози ( $OR=3,77$ , 95% ДІ 1,24-11,49) ( $p < 0,05$ ).

**Перспективою подальших досліджень** у цьому напрямку є дослідження впливу Антралю на стан чинників протеїназо-інгібіторної системи, інтенсивність колагенлізу та ендогенної інтоксикації у динаміці лікування хворих на хронічний панкреатит у фазі загострення.

**Список літератури**

1. Анохіна ГА, Романенко МС, Герасименко ОМ, Копиловська ТО. Патогенетичне обґрунтування застосування Антралю в лікуванні пацієнтів із хронічними захворюваннями підшлункової залози. Здоров'я України. Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія». 2016;3:54-5.
2. Хухліна ОС, Смадич ВС. Хронічний панкреатит та ожиріння: механізми взаємообтяження, особливості клінічного перебігу, оптимізація лікування. Чернівці; 2017. 152 с.
3. Pujahari AK. Chronic pancreatitis: a review. Indian J Surg. 2015;77(Suppl.3):1348-58. DOI: 10.1007/s12262-015-1221-z.
4. Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, Greer JB, Schneider A, Yadav D, et al. Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. Pancreatology. 2016;16(2):218-24. DOI: 10.1016/j.pan.2016.02.001.
5. Хухліна ОС, Урсул ОО, Гайдичук ВС. Вплив екзогенного глутатіону на систему протиоксидантного захисту організму при коморбідному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень і хронічного панкреатиту. Запорозький медичний журнал. 2015;4:92-4.
6. Brock C, Nielsen LM, Lelic D, Drewes AM. Pathophysiology of chronic pancreatitis. World J Gastroenterol. 2013;19(42):7231-40. DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7231.
7. Ryu GR, Lee E, Chun HJ, Yoon KH, Ko SH, Ahn YB, et

al. Oxidative stress plays a role in high glucose-induced activation of pancreatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;439(2):258-63. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.08.046.

8. Горбунов АА. Интенсифікація процесів ліпопероксидації як один із провідних патогенетичних механізмів ускладненнь у хворих на хронічний панкреатит: залученням до патологічного процесу еритроцитів. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина.* 2016;2:56-9.

9. Ursul OO, Khukhlina OS, Smandych VS. Pathogenetic influence of antioxidant and enzymotherapy on comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and chronic pancreatitis. *Материалы V Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные науки сегодня» (30-31 марта 2015 г., North Charleston, USA).* 2015;3:18-23.

10. Дербак МА, Архій ЕЙ, Коваль ВЮ, Дербак ЯС. Використання антралию в комплексній терапії хворих на хронічний вірусний гепатит із супутнім стеатозом печінки. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина.* 2011;2:304-7.

11. Кірієнко ВТ, Потій ВВ. Ефективність Антралию у хворих на хронічний гепатит С. *Вісник наукових досліджень.* 2015;3:28-30.

12. Харченко НВ, Анохіна ГА, Чекман СІ, Коруля ІА, Харченко ВВ. Гепатопротектори в лікуванні захворювань печінки: клініко-біохімічні механізми дії. *Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология.* 2013;457.

#### References

1. Anokhina HA, Romanenko MS, Herasymenko OM, Kopylovska TO. Pathogenetic justification of the use of Antral in the treatment of patients with chronic diseases of the pancreas. *Zdorov'ia Ukrainy. Tematychnyi nomer «Hastroenterolohiia, hepatolohiia, koloproktolohiia».* 2016;3:54-5. (in Ukrainian).

2. Khukhlina OS, Smandych VS. Khronichnyi pankreatyt ta ozhyrinnia: mekhanizmy vzaiemoobiazhennia, osoblyvosti klinichnoho perebihu, optymizatsiia likuvannia [Chronic pancreatitis and obesity: mechanisms of mutual burden, features of the clinical course, optimization of treatment]. *Chernivtsi;* 2017. 152 p. (in Ukrainian).

3. Pujahari AK. Chronic pancreatitis: a review. *Indian J Surg.* 2015;77(Suppl 3):1348-58. DOI: 10.1007/s12262-015-1221-z.

4. Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, Greer JB, Schneider A, Yadav D, et al. Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatol.* 2016;16(2):218-24. DOI: 10.1016/j.pan.2016.02.001.

5. Khukhlina OS, Ursul OO, Haidychuk VS. Vplyv ekzohennoho hlutacionu na systemu protyoksydantnoho zakhystu orhanizmu pry komorbidnomu perebihu khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen' i khronichnoho pankreatytu [Influence of exogenous glutathione on the body's antioxidant defense system in the comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and chronic pancreatitis]. *Zaporozhskiy meditsynskiy zhurnal.* 2015;4:92-4. (in Ukrainian).

6. Brock C, Nielsen LM, Lelic D, Drewes AM. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(42):7231-40. DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7231.

7. Ryu GR, Lee E, Chun HJ, Yoon KH, Ko SH, Ahn YB, et al. Oxidative stress plays a role in high glucose-induced activation of pancreatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;439(2):258-63. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.08.046.

8. Horbunov AA. Intensyfikatsiia protsesiv lipoperoksydatsii yak ody z providnykh pathogenetychnykh mekhanizmiv uskladnen' u khvorykh na khronichnyi pankreatyt: zaluchenniam do patolohichnoho protsesu erytrotytiv intensifikatsiia lipoperoksydatsiini processas as one of the leading pathogenetic mechanisms of complications in patients with chronic pancreatitis: involvement of erythrocytes in the pathological process]. *Naukovyi visnyk Uzhhorods'koho universytetu. Serii: Medytsyna.* 2016;2:56-9. (in Ukrainian).

9. Ursul OO, Khukhlina OS, Smandych VS. Pathogenetic influence of antioxidant and enzymotherapy on comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and chronic pancreatitis. *Materials of the V International Scientific and Practical Conference "Fundamental and Applied Sciences Today" (March 30-31, 2015, North Charleston, USA).* 2015;3:18-23.

10. Derbak MA, Arkhii EI, Koval' VIu, Derbak YaS. Vykorystannia antraliu v kompleksnii terapii khvorykh na khronichnyi virusnyi hepatyt iz suputnim steatozom pechinky [The use of antral in the complex therapy of patients with chronic viral hepatitis with concomitant hepatic steatosis]. *Naukovyi visnyk Uzhhorods'koho universytetu. Serii: Medytsyna.* 2011;2:304-7. (in Ukrainian).

11. Kirienko VT, Potii VV. Efektivnist' Antraliu u khvorykh na khronichnyi hepatyt S [Efficacy of Antral in patients with chronic hepatitis C]. *Visnyk naukovykh doslidzhen'.* 2015;3:28-30. (in Ukrainian).

12. Kharchenko NV, Anokhina HA, Chekman SI, Korulia IA, Kharchenko VV. Hepatoprotektory v likuvanni zakhvoriuvan' pechinky: kliniko-biokhimichni mekhanizmy dii [Hepatoprotectors in the treatment of liver diseases: clinical and biochemical mechanisms of action]. *Novosti meditsyny i farmatsii. Gastroenterologiya.* 2013;457. (in Ukrainian).

#### Відомості про авторів

Хухліна О.С. – доктор медичних наук, професор, зав. кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Дудка І.В. – кандидат медичних наук, доцент каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Дудка Т.В. – кандидат медичних наук, асистент каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Смандич В.С. – кандидат медичних наук, асистент каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Павлюк В.О. – заступник начальника управління мед. допомоги населенню Департаменту охорони здоров'я Чернівецької ОДА, м. Чернівці, Україна.

#### Сведения об авторах

Хухлина О.С. – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Дудка И.В. – кандидат медицинских наук, доцент каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

---

**Оригінальні дослідження**

---

Дудка Т.В. – кандидат медичних наук, асистент каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології і професійних захворювань, ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна.

Смандыч В.С. – кандидат медичних наук, асистент каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології і професійних захворювань ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна.

Павлюк В.О. – заступник начальника управління мед.помощі населенню Департаменту здравоохоронення Черновицької ОГА, г. Чернівці, Україна.

**Information about the authors**

Khukhlina O.S. – MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Dudka I.V. – PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Dudka T.V. – PhD, assistant of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Smadych V.S. – PhD, assistant of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Pavliuk V.O. – Deputy Head of the Department of Medical Assistance to the Population of the Chernivtsi Regional State Administration Health Department, Chernivtsi, Ukraine.

*Надійшла до редакції 02.06.2020*

*Рецензент — проф. Федів О.І.*

*© О.С. Хухліна, І.В. Дудка, Т.В. Дудка, В.С. Смандич, В.О. Павлюк, 2020*

---