

# ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ, КОМОРБІДНИЙ ІЗ ОСТЕОАРТРОЗОМ ТА ОЖИРІННЯМ, ЩОДО КОРЕКЦІЇ РОЗЛАДІВ ПРОТЕЇНАЗО-ІНГІБІТОРНОЇ СИСТЕМИ ТА ОБМІНУ КОМПОНЕНТІВ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

О.С. Хухліна, В.С. Смандич, А.А. Антонів, О.Є. Мандрик, О.В. Лар-Смандич, Т.В. Дудка, І.В. Дудка

ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

## Ключові слова:

хронічний панкреатит, остеоартроз, ожиріння, сполучна тканина, протеоліз, L-глутатіон, L-карнітин.

Клінічна та експериментальна патологія Т.16, №4 (62). С.88-96.

DOI:10.24061/1727-4338.XVI.4.62.2017.59

E-mail: smandych\_vitaliy@bsmu.edu.ua

**Резюме.** На сьогодні частота коморбідного перебігу хронічного панкреатиту (ХП) та ожиріння в останній час істотно зросла, особливо у осіб другої половини зрілого та похилого віку, як в Україні, так і у світі. **Мета дослідження.** Встановити механізми взаємообтяження хронічного панкреатиту та остеоартрозу великих суглобів у хворих на ожиріння на підставі дослідження вмісту білкових та вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу та протеїназо-інгібіторної системи, підвищити ефективність комплексного лікування за даної поліморбідності. **Матеріали і методи.** Обстежено 90 хворих на ХП віком від 45 до 63 років, серед яких 22 хворих на ХП мали нормальну масу тіла (1 група), 27 хворих на ХП страждали на ожиріння I ступеня (2 група), 41 хворий на ХП із коморбідними ожирінням I ступеня та остеоартрозом I-II стадії кульшових та колінних суглобів (3 група). Для оцінки ефективності запропонованого лікування хворі 3-ї групи розподілені на дві підгрупи: 3А і 3Б. Група 3А (21 особа) отримувала базисне лікування загострення ХП: гіпокалорійну дієту з усуненням екстрактивних страв, антисекреторний (інгібітор протонової помпи), спазмолітичний (мебеверину гідрохлорид) упродовж 1 місяця, поліферментний (креон 10-20 тис. ОД) препарати, L-карнітин (стеател, питна форма) по 1,0 (10 мл) 2 рази на день упродовж 90 днів. Група 3Б (20 осіб), крім наведеної вище терапії, отримувала питну форму L-карнітину (стеател) по 1,0 (10 мл) 2 рази на день та препарати L-глутатіон (сепавал) по 250 мг 2 рази на день упродовж 90 днів. **Результати.** Запропонована терапія сприяла нормалізації протеїназо-інгібіторного гомеостазу. За відсутності в базисній терапії інгібіторів протеїназ, комплексне застосування L-карнітину та L-глутатіону сприяло вірогідному зниженню інтенсивності лізису азоальбуміну в хворих обох груп відповідно у 1,2 та 1,6 рази ( $p < 0,05$ ), за рахунок істотного пригнічення гіперпродукції інгібіторів протеїназ вміст у крові  $\alpha_2$ -макроглобулінів вірогідно знизився у 1,6 та 2,2 рази ( $p < 0,05$ ) із нормалізацією показників. **Висновки.** Обстежено в динаміці лікування хворих на хронічний панкреатит із коморбідними ожирінням та остеоартрозом великих суглобів, встановлені механізми взаємообтяження: гіперпродукція компонентів позаклітинного матриксу, гострофазових білків, підвищена деградація фукоглікопротеїнів та протеїназо-інгібіторний дисбаланс. Комплексна терапія хворих на ХП на тлі ОА та ожиріння із застосуванням антиоксиданта (L-глутатіону) та стабілізатора метаболізму (L-карнітину) на тлі базисного лікування призвела до врівноваження процесів синтезу та розпаду колагену та глікопротеїнів, гомеостазу протеїназо-інгібіторної системи, підсилення колагенолізу із досягненням балансу в системі метаболізму компонентів сполучної тканини, гомеостазу гідрогену сульфїду, що лежить в основі досягнення стабільної ремісії ХП, ОА, зниження ризику їх прогресування.

## Ключевые слова:

хронический панкреатит, остеоартроз, ожирение, соединительная ткань, протеолиз, L-глутатион, L-карнитин.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ, КОМОРБИДНЫМ С ОСТЕОАРТРОЗОМ И ОЖИРЕНИЕМ, ОТНОСИТЕЛЬНО КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ПРОТЕИНАЗО-ИНГИБИТОРНОЙ СИСТЕМЫ И ОБМЕНА КОМПОНЕНТОВ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

О.С. Хухлина, В.С. Смандыч, А.А. Антонив, О.Е. Мандрик, О.В. Лар-Смандыч, Т.В. Дудка, И.В. Дудка

**Резюме.** На сегодняшний день частота коморбидного течения хронического панкреатита (ХП) и ожирения в последнее время существенно возросла, особенно у лиц второй половины зрелого и пожилого возраста, как в Украине, так и в мире. **Цель исследования.** Установить механизмы взаимоотношения хронического панкреатита и остеоартроза крупных суставов у больных ожирением на

основании исследования содержания белковых и углеводно-белковых компонентов внеклеточного матрикса и протеиназо-ингибиторной системы, повысить эффективность комплексного лечения при данной полиморбидности.

**Материалы и методы.** Обследовано 90 больных ХП в возрасте от 45 до 63 лет, среди которых 22 больных ХП имели нормальную массу тела (1 группа), 27 больных ХП страдали ожирением I степени (2 группа), 41 больной ХП с коморбидными ожирением I степени и остеоартрозом I-II стадии тазобедренных и коленных суставов (3 группа). Для оценки эффективности предложенного лечения больные 3-й группы были разделены на две подгруппы: 3А и 3Б. Группа 3А (21 человек) получала базисное лечение обострения ХП: гипокалорийную диету с устранением экстрактивных блюд, антисекреторный (ингибитор протонной помпы), спазмолитический (мебеверина гидрохлорид) в течение 1 месяца, полиферментный (креон 10-20 тыс. ЕД) препараты, L-карнитин (стеатель, питьевая форма) по 1,0 (10 мл) 2 раза в день в течение 90 дней. Группа 3Б (20 человек), кроме приведенной выше терапии получала питьевую форму L-карнитина (стеатель) по 1,0 (10 мл) 2 раза в день и препараты L-глутатион (гепавал) по 250 мг 2 раза в день в течение 90 дней.

**Результаты.** Предложенная терапия способствовала нормализации протеиназо-ингибиторного гомеостаза. При отсутствии в базисной терапии ингибиторов протеиназ, комплексное применение L-карнитина и L-глутатиона способствовало достоверному снижению интенсивности лизиса азоальбумина у больных обеих групп соответственно в 1,2 и 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), за счет существенного угнетения гиперпродукции ингибиторов протеиназ содержание в крови  $\alpha_2$ -макроглобулинов достоверно снизилось в 1,6 и 2,2 раза ( $p < 0,05$ ) с нормализацией показателей.

**Выводы.** Обследовано в динамике лечения больных хроническим панкреатитом с коморбидными ожирением и остеоартрозом крупных суставов, установлены механизмы взаимоотношения: гиперпродукция компонентов внеклеточного матрикса, острофазовых белков, повышенная деградация фукогликопротеинов и протеиназо-ингибиторный дисбаланс. Комплексная терапия больных ХП на фоне ОА и ожирения с применением антиоксиданта (L-глутатиона) и стабилизатора метаболизма (L-карнитина) на фоне базисного лечения привела к уравниванию процессов синтеза и распада коллагена и гликопротеинов, гомеостаза протеиназо-ингибиторной системы, усилению коллагенолиза с достижением баланса в системе метаболизма компонентов соединительной ткани, гомеостаза водорода сульфида, что лежит в основе достижения стабильной ремиссии ХП, ОА, снижения риска их прогрессирования.

Клиническая и экспериментальная патология Т.16, №4 (62). С.88-96.

#### PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF COMPREHENSIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS COMBINED WITH OSTEOARTHRISIS AND OBESITY CONCERNING THE CORRECTION OF THE DISORDERS IN THE PROTEINASE INHIBITOR SYSTEM AND METABOLISM OF THE CONNECTIVE TISSUE COMPONENTS

*O.S. Khukhlina, V.S. Smandych, A.A. Antoniv, O.Ye. Mandryk, O.V. Lar-Smandych, T.V. Dudka, I.V. Dudka*

**Introduction.** The incidence of the co-morbid course of chronic pancreatitis (CP) and obesity has recently increased significantly both in Ukraine and all over the world, especially in individuals being in the second half of their adulthood and in the elderly ones. This combination of interdependent diseases is often complemented by osteoarthritis (OA) of the large joints, which is characterized by severe, rapidly progressing course. The basis CP and OA progression, among various mechanisms of pathogenesis, is the proteinase-inhibitor imbalance, which leads to proteolytic damage and destruction of acinar epithelium and cartilage tissue, polymorphocyte infiltration of the tissue of the pancreas and synovial epithelium (reactive synovitis) under the influence of increased expression and activation of cellular adhesion factors, hyperproduction of proinflammatory cytokines, growth factors of anabolic action, acidosis, hypoxia, etc. **Objective.** To identify the mechanisms of mutual aggravation of chronic pancreatitis and osteoarthritis of large joints in obese patients on the basis of the study of protein and carbohydrate-protein components of the extracellular matrix of the proteinase inhibitor system, to increase the efficiency of comprehensive treatment for this polymorbidity.

**Materials and methods.** The study involved 90 patients with CP, aged 45 to 63 years old, 22 of whom had normal body weight (1 group 1), 27 patients with CP suffered from the

**Key words:**  
chronic pancreatitis, osteoarthritis, obesity, connective tissue, proteolysis, L-glutathione, L-carnitine.

Clinical and experimental pathology. Vol.16, №4 (62). P.88-89.

first degree obesity (group 2), 41 patients had CP with comorbid first degree obesity and I-II stage osteoarthritis of the of the hip and knee joints (group 3).

To evaluate the effectiveness of the proposed treatment, the patients of group 3 were divided into two subgroups: 3A and 3B. Group 3A (21 individuals) received basic treatment of CP exacerbation: a hypocaloric diet with elimination of extractive foods, antisecretory (proton pump inhibitor), antispasmodic (mebeverine hydrochloride) for 1 month, multienzyme (kreon10-20 thousand units) preparations, L-carnitine (solution) 1.0 (10 ml) twice a day for 90 days. Group 3B (20 people), in addition to the above therapy, received the drinking form of L-carnitine 1.0 (10 ml) twice a day and L-glutathione (hepaval) 250 mg twice a day for 90 days.

**Results.** The proposed therapy contributed to the normalization of proteinase inhibitor homeostasis. Without proteinase inhibitors in the basic therapy the complex application of L-carnitine and L-glutathione contributed to a reliable decrease in the intensity of azole albumin lysis in patients of both groups: 1.2 and 1.6 times, respectively ( $p < 0.05$ ), due to significant inhibition of hyperproduction of proteinase inhibitors: the content of  $\gamma$ -2-macroglobulins in the blood dropped by 1.6 and 2.2 times ( $p < 0.05$ ) with normalization of the values.

**Conclusions.** Patients with chronic pancreatitis, comorbid obesity and osteoarthritis of large joints were studied during their therapy, the mechanisms of mutual aggravation were identified: hyperproduction of the extracellular matrix components, acute phase proteins, an increased degradation of fucoglycoproteins and proteinase-inhibitor imbalance. The integrated therapy of patients with CP and obesity which includes antioxidant (L-glutathione) and a metabolism stabilizer (L-carnitine) against the basic treatment resulted in the balance of the processes of synthesis and decomposition of collagen and glycoproteins, proteinase-inhibitor system homeostasis, collagenolysis enhancement with the achievement of the balance in the metabolism of the connective tissue components, homeostasis of hydrogen sulfide, which underlies the achievement of stable remission of CP and OA, reducing the risk of their progression.

## Вступ

Сьогодні засвідчує, що значна частота коморбідного перебігу хронічного панкреатиту (ХП) та ожиріння останнім часом істотно зросла, особливо осіб другої половини зрілого та похилого віку як в Україні, так і у світі [3]. Дане поєднання взаємозалежних захворювань часто доповнюється остеоартрозом (ОА) великих суглобів, який характеризується тяжким, швидко прогресуючим перебігом. В основі прогресування ХП та ОА, серед різноманітних механізмів патогенезу, лежить протеїназо-інгібіторний дисбаланс, який призводить до протеолітичного пошкодження та деструкції ацинарного епітелію і тканини хряща, поліморфноклітинної інфільтрації тканини підшлункової залози (ПЗ) і синовіального епітелію (реактивний синовіт) під впливом зростання експресії та активації факторів клітинної адгезії, гіперпродукції прозапальних цитокінів, факторів росту анаболічної дії, ацидозу, гіпоксії тощо [3, 6, 10, 12]. У відповідь на пошкодження та цитокінову стимуляцію, ймовірно, активується система тканинних фібробластів, які у надмірній кількості синтезують елементи позаклітинного матриксу (ПКМ) із подальшим дифузним фіброзуванням ПЗ [8], формуванням остеофітів та субхондрального остеоосклерозу, що становить робочу гіпотезу нашого дослідження. Аналіз даних літератури засвідчує про відсутність дослідження механізмів ймовірного взаємозв'язку між показниками ана- та катаболізму елементів ПКМ та протеїназо-інгібіторної системи у патогенезі прогресування хронічного панкреатиту та остеоартрозу у хворих на ожиріння. На підставі встановлених даних виникне мож-

ливість обґрунтування шляхів корекції встановлених розладів.

## Мета роботи

Встановити механізми взаємообтяження хронічного панкреатиту та остеоартрозу великих суглобів у хворих на ожиріння на підставі дослідження вмісту білкових та вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу та протеїназо-інгібіторної системи, підвищити ефективність комплексного лікування за даної поліморбідності.

## Матеріали та методи дослідження

Обстежено 90 хворих на ХП, віком від 45 до 63 років, серед яких 22 хворих на ХП мали нормальну масу тіла (1 група), 27 хворих на ХП страждали на ожиріння I ступеня (2 група), 41 хворий на ХП із коморбідними ожирінням I ступеня та остеоартрозом I-II стадії кульшових та колінних суглобів (3 група).

Діагноз ХП встановлювали на підставі анамнестичних, клінічних, біохімічних, ультрасонографічних даних, згідно з Наказом МОЗ України за № 638 від 10.09.2014 р. "Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічний панкреатит". Діагноз ожиріння встановлювали на підставі аналізу показників індексу маси тіла (ІМТ) більше 30 кг/м<sup>2</sup>. Усі хворі 2-ї та 3-ї груп мали ожиріння I ступеня. У хворих 1-ї групи ІМТ становив 24,2±1,8 кг/м<sup>2</sup>, у хворих 2-ї групи - 32,1±1,3 кг/м<sup>2</sup>, у хворих 3-ї групи - 32,3±1,5 кг/м<sup>2</sup>. Діагноз остеоартроз встановлювали на підставі "Уніфікованого клінічного

протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Остеоартроз", затвердженого МОЗ України, 2016 р. Групу контролю склали практично здорові особи (ПЗО) відповідного віку і статі.

Для оцінки ефективності запропонованого лікування хворі 3-ї групи розподілені на дві підгрупи: 3А і 3Б. Група 3А (21 особа) отримувала базисне лікування загострення ХП: гіпокалорійну дієту з усуненням екстрактивних страв, антисекреторний (інгібітор протонної помпи), спазмолітичний (мебеверину гідрохлорид) упродовж 1 місяця, поліферментний (креон 10-20 тис. ОД) препарати, L-карнітин (стеател, питна форма) по 1,0 (10 мл) 2 рази на день упродовж 90 днів. Група 3Б (20 осіб), крім наведеної вище терапії, отримувала питну форму L-карнітину (стеател) по 1,0 (10 мл) 2 рази на день та препарати L-глутатіон (гепавал) по 250 мг 2 рази на день упродовж 90 днів.

Зміни метаболізму компонентів позаклітинного матриксу визначали за вмістом у крові вільного оксипроліну (ВОП) за С.С. Тетянець (1985) та білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП) за М.С. Осадчуком (1979), гексозамінів (ГА) за О.Г. Архіповою (1988), серомукоїдів (СМ), сіалових кислот (СК), фукози, не зв'язаної з білком (ФНБ), за допомогою наборів фірми "Даниш Ltd" (м. Львів), церулоплазміну (ЦРП) за методом М.Р. Ревіна (1976). Вміст у крові матриксної металопротеїнази-1 (ММП-1) та тканинного інгібітора ММП-1 (ТІМП-1) визначали методом імуноферментного аналізу (DRG System). Вміст у крові сірководню ( $H_2S$ ) визначали спектрофотометричним методом. Стан протеолітичної активності плазми крові вивчали за сумарною активністю протеїназ сироватки крові - за М. Кунітцом (1975), інтенсивністю лізису низькомолекулярних білків (азоальбуміну (АА), високомолекулярних білків (азоказеїну (АК) та колагену (лізис азоколу) за допомогою реактивів фірми "Даниш Ltd" (Львів). Стан протеїназоінгібіторної системи вивчали за вмістом у сироватці крові альфа-2-макроглобулін ( $\alpha 2$ -МГ), вмістом у плазмі крові альфа-1-інгібітору протеїназ ( $\alpha 1$ -ІП), ("Даниш Ltd", Львів).

Статистичну обробку результатів досліджень проводили із використанням параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Шапіро-Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнє ( $M$ )  $\pm$  стандартне відхилення ( $S$ ). При непараметричному розподілі дані представлені у вигляді медіани ( $Me$ ) як міри положення, верхнього ( $Q_{75}$ ) і нижнього квантилів ( $Q_{25}$ ) у якості міри розсіювання. Дискретні величини представлені у вигляді абсолютних та відносних частот (процент спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стьюдента, F-критерію Фішера. Для оцінки міри залежності між перемінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному розподілі та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

Клінічна та експериментальна патологія. 2017. Т.16, №4 (62)

на. Для порівняння дискретних величин у незалежних групах застосовували критерій  $\chi^2$  максимальної правдоподібності (log-likelihood) (МП $\chi^2$ ), для порівняння пар дискретних величин використовувався розрахунок модифікації точного критерію Фішера (mid-p). Оцінка ефективності лікування проводилась з урахуванням наслідків лікування, абсолютного (AR) та відносного (RR) терапевтичних ефектів, терапевтичної користі - різниці абсолютного ризику (ARR), змін відносного ризику (RRR), також відношення шансів (OR) препаратів, з розрахунком довірчих інтервалів та критерію достовірності щодо RR та OR. Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (StatSoftinc., США), MicrosoftExcel 2007 (Microsoft, США).

### Результати та їх обговорення

Проведені нами дослідження вказують на те, що у хворих на ХП встановлена істотна активація фіброзувальних реакцій у ПЗ: вірогідне збільшення вмісту у крові БЗОП- маркера анаболізму колагену в усіх групах порівняння: відповідно у хворих 1-ї групи - у 1,8 раза, хворих 2-ї групи - у 2,0 раза та у 3-ї групі - максимально (у 2,3 раза) ( $p_{1,3} < 0,05$ ). Напрямок змін показників вмісту ВОП - маркера катаболізму колагену у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп відрізнявся ( $p < 0,05$ ). Зокрема, вміст ВОП у хворих 1-ї групи вірогідно зростав на 23,5% ( $p < 0,05$ ), а у хворих 2-ї та 3-ї груп - знижувався відповідно на 24,4% та 32,5% ( $p < 0,05$ ). Останній факт вказує на те, що резорбція новоутвореної СТ у хворих із ожирінням та ОА істотно знижена і фіброзувальні реакції не мають належної протидії. У хворих 2-ї та 3-ї груп встановлено також вірогідне зниження вмісту ММП-1 відповідно у 1,8 та 1,9 раза ( $p < 0,05$ ), що зумовлено зростанням вмісту у крові ТІМП-1 - відповідно у 1,5 та 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), зміни показників у хворих 1-ї групи були невірогідні (табл. 1). Про істотний дисбаланс у системі функціонування системи СТ ПКМ засвідчує вірогідне зниження співвідношення ММП-1/ТІМП-1 [18] у хворих на ХП 2-ї та 3-ї груп (відповідно 1,5 та 1,4 проти 4,2 у ПЗО та 4,7 - у хворих 1-ї групи,  $p < 0,05$ ). Зниження інтенсивності колагенолізу в цього контингенту хворих, ймовірно, сприяє розвитку дифузного фіброзування тканини ПЗ та формуванню гіперпродукції ПКМ кісткової тканини з формуванням остеофітів та субхондрального склерозу кісток, що формують "несущі" суглоби [12, 18]. До лікування також встановлено вірогідне зростання вмісту ГА у крові хворих на ХП усіх груп (у межах 15-27%,  $p < 0,05$ ) та СК (у межах 12-24%,  $p < 0,05$ ) (табл. 2) та зниження вмісту СМ (у межах 19-32%,  $p < 0,05$ ), що сприяє організації чи "цементуванню" колагенових фібрил у ПКМ та знижує ймовірність їх резорбції. Підвищення вмісту у крові ФНБ у хворих на ХП (у межах 1,5-2,1 раза,  $p < 0,05$ ) із максимальним зростанням у хворих 3-ї групи (табл. 2), засвідчує про істотну деградацію фукоглікопротеїнів ПКМ, що є одним із важливих маркерів деградації нормального ПКМПЗ [15].

Факторами сприяння прогресуванню фіброзу ПЗ при ХП за умов ожиріння та ОА серед уже доведених

Показники протеїназо-інгібіторної системи крові у хворих на хронічний панкреатит із нормальною масою тіла, ожирінням та остеоартрозом, (M±m)

Показники	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих		
		ХП (1 група), n=22	ХП із ожирінням (2 група), n=27	ХП із ожирінням та ОА (3 група), n=41
Лізіс АА, Е440/мл×год	2,41±0,02	3,71±0,10 *	3,97±0,05 **	4,35±0,03 **/**
Лізіс АК, Е440/мл×год	2,16±0,01	3,48±0,07 *	3,86±0,13 **	4,28±0,09 **/**
Лізіс азоколу, Е440/мл×год	0,84±0,02	0,99±0,004 *	0,68±0,003 **	0,54±0,002 **/**
ММП-1, мкг/л	8,17±0,84	9,11±1,28	4,51±0,17 **	4,36±0,11 **
ТІМП-1, мкг/л	196,5±1,2	192,5±9,8	298,8±9,2 **	312,3±7,3 **
Протеїнази, мкг/мл	0,42±0,003	0,71±0,004 *	0,85±0,01 **	0,90±0,01 **/**
α <sub>2</sub> -МГ, ммоль/л	2,31±0,14	5,01±0,12 *	6,6±0,18 **	6,8±0,07 **
α <sub>1</sub> -ІІ, мкмоль/л	38,5±2,23	152,7±2,83 *	168,5±4,14 **	176,3±5,22 **

Примітки: \* - різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО (p<0,05); \*\* - різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на ХП (p<0,05); \*\* - різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на ХП та ожиріння (p<0,05).

Таблиця 2

Показники вмісту в крові білкових та вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини, інтенсивність протеолізу та колагенолізу у хворих на хронічний панкреатит, остеоартроз та ожиріння в динаміці лікування, (M±m)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих			
		Група 3А до лікув., n=21	Група 3А після лік., n=21	Група 3В до лікув., n=20	Група 3В після лікув., n=20
БЗОП, мкмоль/л	41,3±3,6	98,2±6,5 *	49,3±2,8**	97,8±6,8*	45,3±1,5 **
ВОП, мкмоль/л	12,3±0,3	8,3±0,6 *	11,0±0,5 **	8,2±0,7*	12,7±0,3**/**
ГА, ммоль/л	5,5±0,02	6,8±0,03 *	5,9±0,01 **	6,7±0,02 *	5,6±0,04 **/**
СК, ммоль/л	2,1±0,01	2,6±0,04 *	2,3±0,03 **	2,6±0,02 *	2,0±0,02**/**
ФНБ, мкмоль/л	37,2±5,7	77,3±3,2 *	53,2±3,1 **	78,0±3,8 *	48,3±3,5**/**
Лізісазоколу, Е440/мл×год	0,84±0,02	0,54±0,002 *	0,68±0,002 **	0,54±0,001 *	0,75±0,003**/**
ММП-1, мкг/л	8,17±0,84	4,36±0,11 *	6,33±0,13 **	4,37±0,09 *	7,82±0,11 **/**
Лізіс АА, Е440/мл×год	2,41±0,02	4,35±0,03	3,59±0,03 **	4,36±0,05 *	2,77±0,04 **/**
α <sub>2</sub> -МГ, ммоль/л	2,31±0,14	6,9±0,10 *	4,3±0,12 **	6,8±0,11 *	3,1±0,07 **/**
H <sub>2</sub> S, мкмоль/л	65,1±1,4	23,7±2,4 *	47,1±2,0 **	23,6±2,5 *	59,2±1,8 **/**

Примітка: \* - різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО (p < 0,05); \*\* - різниця вірогідна порівняно з показником до лікування (p < 0,05); \*\*\* - різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих 3А групи (p < 0,05).

фактів (активація пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків, апоптозуацинарного епітелію, ендотоксикоз, гіперпродукція цитокінів: TNF-α, IL-1β та факторів росту: TGF-β1, IGF-1, розлади артеріальної перфузії ПЗ та суглобів) [3, 6, 10, 12], розлади функціонування протеїназо-інгібіторної системи (p<0,05) [4, 9, 18]. Так, в усіх групах хворих на ХП встановлено підвищення сумарної активності протеїназ (у межах 1,7-2,1 раза, p<0,05), інтенсивності лізису високомолекулярних (у 1,5-1,8 рази, p<0,05) та низькомолекулярних білків (у межах 1,6-2,0 рази, p<0,05) (табл. 1). Причому у хворих 2-ї та 3-ї груп встановлено більш істотне підвищення інтенсивності необмеженого протеолізу, ніж у хворих 1-ї групи (p<0,05). Зазначені ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

зміни, ймовірно, виникли внаслідок істотного дисбалансу у системі тканинних та плазмових інгібіторів протеїназ. Зокрема, нами було встановлено істотне зростання вмісту у крові α<sub>2</sub>-МГ (у межах 2,2-3,0 раза, p<0,05) та α<sub>1</sub>-ІІ (у межах 4,0-4,6 раза, p<0,05) у хворих на ХП (табл. 1) порівняно з показником у контролі із зростанням компонентів коморбідності - максимальне у хворих 3-ї групи.

Незбалансоване зростання інтенсивності протеолізу, навіть за умов компенсаторного зростання активності їх інгібіторів у хворих на ХП, призводить до прогресуючої деструкції клітинних мембран панкреатоцитів, прискорення їх апоптозу та розвитку некрозів, агресивної деградації ключових компонентів ПКМ тканини ПЗ [3, Клінічна та експериментальна патологія. 2017. Т.16, №4 (62)

12, 17]. Вищезазначені фактори є активними індукторами як запалення (із формуванням цитолізу ацинарного епітелію), так і процесів фіброзогенезу, тобто патологічної репарації тканини ПЗ елементами СТ із грубим порушенням її тканинної архітекτονіки та розвитком зовнішньосекреторної дисфункції ПЗ [12, 15]. Виходячи із отриманих даних, наявність активованого цитокінового фону за умов ожиріння та ОА підсилює ці процеси [15].

Ще одним чинником, який нещодавно був визнаний як регулятор метаболізму сполучної тканини, що активно протистає фіброзуванню органів внаслідок запального процесу, є молекула гідродену сульфиду ( $H_2S$ ) [15, 19]. Гідродену сульфід (сірководень) відіграє протективну роль щодо розвитку фіброзу, в першу чергу, завдяки його потужному антиоксидантному, антиапоптозичному, протизапальному, вазодилатуючому дозозалежним ефектам, здатності гальмувати активність фібробластів та стимулювати ангиогенез, покращуючи процеси мікроциркуляції та кисневого забезпечення тканин [12, 19]. Зокрема, у хворих на ХП встановлено істотне зниження вмісту  $H_2S$  у крові порівняно з показником у ПЗО: у 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). У хворих 2-ї та 3-ї груп встановлено ще істотніше зниження: відповідно у 1,9 раза та 2,8 раза ( $p < 0,05$ ). Кореляційний аналіз отриманих показників вказує на високу кореляційну взаємозалежність вмісту у крові  $H_2S$  та БЗОП ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,05$ ),  $H_2S$  та ВОП ( $r = 0,72$ ,  $p < 0,05$ ),  $H_2S$  та ММП ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,05$ ),  $H_2S$  та СК ( $r = -0,61$ ,  $p < 0,05$ ), тобто основних маркерів інтенсивності фіброзування та заміщення тканини ПЗ фіброзною тканиною. Відомо, що вазоконстрикція та гіпоксія є провідними чинниками фіброгенезу, тому цілком можливо, що знижена продукція  $H_2S$  сприяє фіброзоутворенню у тканині ПЗ. У попередніх роботах ми довели, що дефіцит  $H_2S$  у сильній взаємозалежності корелює із надлишком гомоцистеїну, який чинить вазоконстрикторну дію через блокування ацетилхолін-залежної релаксації судин, пригнічення транспорту аргініну, гальмування синтезу NO [15, 17]. За умов запалення та гіпоксії можлива активація так званих "зірчастих клітин" ПЗ, які перетворюються на колагенпродукуючі міофібробласти і активно заміщують втрачену у ході запалення ацинарну тканину ПЗ елементами сполучної тканини [16]. Крім того, наявні метаболічні розлади в силу фонові патології: ожиріння та ОА у хворих на ХП, а саме гіпер- та дисліпідемія, оксидативний та нітрозитивний стрес, тривале вживання нестероїдних протизапальних засобів також сприяють зниженню продукції  $H_2S$ , усуваючи його гальмівну роль щодо контролю за активністю фібробластів у тканині ПЗ [15, 17, 19].

Патогенетичне пояснення отриманим даним можуть надати результати дослідження обміну компонентів сполучної тканини та протеїназо-інгібіторного гомеостазу у хворих на ХП та ОА на тлі ожиріння у динаміці лікування L-глутатионом та L-карнітином (група 3А) порівняно з базисним лікуванням у комбінації з L-карнітином (група 3В). Згідно з отриманими даними, підвищений до лікування вміст у крові БЗОП у динаміці лікування хворих 3А групи знизився у 2,0 рази, а у хво-

рих 3В групи - у 2,2 рази ( $p < 0,05$ ) із нормалізацією показника в обох групах (табл. 2). У той же час, показник вмісту в крові ВОП, який є біохімічним маркером інтенсивності колагенолізу, у хворих 3А групи після лікування зріс у 1,2 рази, а у хворих 3В групи - у 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) із нормалізацією показника ( $p > 0,05$ ) та наявністю різниці з показником після лікування в 3А групі ( $p < 0,05$ ). Інтенсивність лізису колагену в крові в динаміці лікування зросла у хворих обох груп: відповідно у 1,3 та 1,4 рази ( $p < 0,05$ ), що настало внаслідок зростання активності ММП-1 плазми крові: відповідно у 1,5 рази та 1,8 рази ( $p < 0,05$ ), із нормалізацією показника ( $p > 0,05$ ). Водночас, вміст у крові  $H_2S$  зріс внаслідок лікування L-карнітином та L-карнітином з L-глутатионом в обох групах: у 2,0 та 2,6 рази ( $p < 0,05$ ), однак у 3В групі - більш інтенсивно ( $p < 0,05$ ) із нормалізацією показника, що вказує на відновлення його регулюючої ролі щодо гальмування фібротичних процесів.

Запропонована комплексна терапія з включенням препаратів антиоксидантної, антигіпоксантичної, дезінтоксикаційної [1, 2, 5, 7], мембраностабілізуючої [2, 13, 14], активної метаболічної та енергетичної дії [11, 13, 14, 17], на нашу думку, сприяла стабілізації компонентів СТ ПКМ, нормалізації активності колагенолізу та відновленню балансу гомеостазу колагену в організмі хворих на ХП, ОА та ожиріння.

Дослідження вмісту у крові ГА показало, що їх вміст вірогідно знижувався після лікування в обох групах: відповідно на 13,2 % та 16,4 % ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 2). Вміст СК у крові також знизився - відповідно на 11,5 % та 23,1 % ( $p < 0,05$ ), однак нормативних так і не досяг ( $p > 0,05$ ). Показники вмісту ФНБ у хворих на ХП обох груп порівняння після лікування вірогідно знизились (відповідно у 1,5 та 1,6 рази,  $p < 0,05$ ) із нормалізацією показника у хворих 3В групи (див. табл. 2).

Слід зазначити, що запропонована терапія сприяла нормалізації протеїназо-інгібіторного гомеостазу. За відсутності в базисній терапії інгібіторів протеїназ, комплексне застосування L-карнітину та L-глутатиону сприяло вірогідному зниженню інтенсивності лізису азоальбуміну у хворих обох груп: відповідно у 1,2 та 1,6 рази ( $p < 0,05$ ), за рахунок істотного пригнічення гіперпродукції інгібіторів протеїназ: вміст у крові  $\alpha_2$ -МГ вірогідно знизився у 1,6 та 2,2 рази ( $p < 0,05$ ) із нормалізацією показників.

Отримані дані засвідчують про те, що застосування у хворих на ХП на тлі ОА та ожиріння комплексної терапії антиоксидантом (L-глутатионом) та стабілізатором метаболізму (L-карнітином) призвело до врівноваження процесів синтезу та розпаду колагену та глікопротеїнів, яке супроводжувалось зростанням колагенолізу із досягненням балансу в системі метаболізму СТ. Відновлення процесів анаболізму протеїнів та фукоглікопротеїнів ПМК, а також системне гальмування необмеженого протеолізу лежить в основі досягнення стабільної ремісії запалення ПЗ [11, 12, 15], коморбідних захворювань (ОА), зниження ризику їх прогресування, істотного зниження ІМТ, про що ми повідомляли в наших попередніх публікаціях.

### Висновки

1. У хворих на хронічний панкреатит та остеоартроз на тлі ожиріння встановлені істотні зміни метаболізму компонентів позаклітинного матриксу, які передбачають вірогідне зростання інтенсивності синтезу колагену, глікопротеїнів та гострофазових білків, підсилення катаболізму фукоглікопротеїнів, а також істотного зниження вмісту у крові гідрогену сульфиду, що сприяє фіброзуванню тканини підшлункової залози, прогресуванню субхондрального остеоартрозу і остеофітозу великих суглобів.

2. Особливостями порушень рівноваги між протеолітичною активністю крові та вмістом інгібіторів протеолізу у хворих на ХП із нормальною масою тіла є збільшення інтенсивності лілізу низько- та високомолекулярних білків, колагенолітичної активності крові на тлі істотного компенсаторного зростання активності тканинних та плазмових інгібіторів протеїнази. При ХП, що розвинувся на тлі ожиріння та за коморбідності з остеоартрозом, встановлено більш інтенсивне зростання протеолітичної активності крові та гальмування процесів колагенолізу - внаслідок зниження активності матриксної металопротеїнази-1, зростання потужності гальмівного впливу тканинних та плазмових інгібіторів протеолізу та колагенолізу.

3. Комплексна терапія хворих на ХП на тлі ОА та ожиріння із застосуванням антиоксиданта (L-глутатіону) та стабілізатора метаболізму (L-карнітину) призвела до врівноваження процесів синтезу та розпаду колагену та глікопротеїнів, гомеостазу протеїназо-інгібіторної системи, підсилення колагенолізу із досягненням балансу в системі метаболізму компонентів сполучної тканини, у тому числі гомеостазу гідрогену сульфиду, що лежить в основі досягнення стабільної ремісії запалення ПЗ, коморбідних захворювань (ОА), зниження ризику їх прогресування.

**Перспективою подальших досліджень** у цьому напрямку є вивчення віддалених наслідків застосування L-глутатіону та L-карнітину щодо впливу на обмін компонентів сполучної тканини, стан протеїназо-інгібіторної системи у взаємозв'язку зі станом факторів коагуляційного гомеостазу, процесів ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на хронічний панкреатит та остеоартроз на тлі ожиріння.

### Список літератури

1. Асташкин ЕИ, Глезер МГ. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012;6(2):58-65.
2. Бабак ОЯ. Глутатион в норме и при патологии: биологическая роль и возможности клинического применения. Здоров'я України. 2015;1:1-3.
3. Бондаренко ОА. Клиническая диагностика хронического панкреатита в сочетании с ожирением. Український терапевтичний журнал. 2012;3-4:35-9.
4. Бугаенко ОА, Анисимова ЛВ, Кубышкин АВ. Состояние протеиназ-ингибиторного баланса перитонеального секрета у больных с панкреатитом и другими формами острой абдоминальной патологии. Таврический медико-биологический вестник. 2012;15(3 Ч 2):51-4.
5. Жуков ВА, Ельчинская ЛЭ, Леонтьева АВ, Алфимова АВ, Чайкина ЕВ. Элькар (левокарнитин): Возможность срочной

энергетической коррекции нарушений метаболизма в головном мозге при острой цереброваскулярной патологии. Врач скорой помощи. 2011;2:41-6.

6. Клюйко ДА, Корик ВЕ, Жидков СА. Сравнение эффективности антиоксидантных препаратов применительно к острому панкреатиту в эксперименте. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2011;74(9):11-5.

7. Колесов СА, Рахманов РС, Блинова ТВ, Стахова ЛА, Чумаков НВ, Пискарев ЮГ. Эффективность функционирования глутатиона при физических нагрузках и влияние на нее особенностей питания. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017;1-2:240-4.

8. Крилова ОО, Опихайло МС, Гайдар ЮА, Шевченко БФ, Ратник ВМ. Особенности гистоанатомии поджелудочной железы у больных с хроническим панкреатитом. Современная гастроэнтерология. 2010;6:39-46.

9. Фомочкина ИИ, Кубышкин АВ. Патогенетическое значение протеиназ-ингибиторной системы в развитии локальной и системной патологии. Патология. 2012;2:50-4.

10. Христинич ТМ, Телекі ЯМ. До питання про лікування оксидативного стресу при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з хронічним панкреатитом. Сучасна гастроентерологія. 2006;4:80-4.

11. Хухліна ОС, Смандич ВС. Вплив L-карнітину на прояви ліпідного дистрес-синдрому в комплексному лікуванні хронічного панкреатиту у хворих на ожиріння. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2016;4;121-4. doi: 10.11603/1811-2471.2016.v0.i4.7093.

12. Хухліна ОС, Урсул ОО, Смандич ВС. Інтенсивність ендотоксикозу, протеолізу та стан гемокоагуляційної ланки гомеостазу при хронічному обструктивному захворюванні легень за коморбідності з хронічним панкреатитом. Клінічна та експериментальна патологія. 2015;14(1):178-81.

13. Хухліна ОС, Урсул ОО, Смандич ВС. Порівняння ефективності плазмаферезу та комплексної протіоксидантної терапії у хворих із поєднаним перебігом хронічного панкреатиту та хронічного обструктивного захворювання легень. Буковинський медичний вісник. 2014;18(4):164-8.

14. Cha YS. Effects of L-carnitine on obesity, diabetes, and as an ergogenic aid. Asia Pac J Clin Nutr. 2008;17(Suppl 1):306-8.

15. Guo C, Liang F, Shah Masood W, Yan X. Hydrogen sulfide protected gastric epithelial cell from ischemia/reperfusion injury by Keap1 s-sulfhydration, MAPK dependent anti-apoptosis and NF-κB dependent anti-inflammation pathway. European Journal of Pharmacology. 2014 Feb 15;725:70-8. doi: 10.1016/j.ejphar. 2014. 01.009.

16. Masamune A, Watanabe T, Kikuta K, Shimosegawa T. Roles of pancreatic stellate cells in pancreatic inflammation and fibrosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 Nov;7(11 Suppl):48-54. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.038.

17. Park S, Sadanala KC, Kim EK. A metabolomic approach to understanding the metabolic link between obesity and diabetes. Mol Cells. 2015 Jul;38(7):587-96. doi: 10.14348/molcells.2015.0126.

18. Ruf W. Protease-activated receptor signaling in the regulation of inflammation. Crit Care Med. 2004 May;32(5 Suppl):287-92.

19. Shufang Z, Chuli P, Feifei Z, Zhi Y, Huiying W, Wei C, et al. Hydrogen sulfide as a potential therapeutic target in fibrosis. Oxid Med Cel Longev. 2015 May 11;2015:593407. doi: 10.1155/2015/593407

### References

1. Astashkin EI, Glezer MG. Rol' L-karnitina v energeticheskom obmene kardiomiotsitov i lechenii zabolevaniy serdechno-sosudistoy sistemy [The role of L-carnitine in the energy metabolism of cardiomyocytes and the treatment of diseases of the cardiovascular system]. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. 2012;6(2):58-65. (in Russian).
2. Babak OYa. Glutathion v norme i pri patologii: biologicheskaya rol' i vozmozhnosti klinicheskogo primeneniya [Glutathione in norm and in pathology: biological role and possibilities of clinical application]. Zdorov'ia Ukrainy. 2015;1:1-3. (in Russian).
3. Bondarenko OA. Klinicheskaya diagnostika khronicheskogo pankreatita v sochetanii s ozhireniem [Clinical diagnosis of chronic

pancreatitis in combination with obesity]. *Ukrains'kyi terapevtychnyi zhurnal*. 2012;3-4:35-9. (in Russian).

4. Bugaenko OA, Anisimova LV, Kubyshekin AV. Sostoyanie proteinaz-ingibitorного balansa peritonealnogo sekreta u bol'nykh s pankreatitom i drugimi formami ostroy abdominal'noy patologii [The state of proteinase-inhibitory balance of peritoneal secretion in patients with pancreatitis and other forms of acute abdominal pathology]. *Tavricheskiy mediko-biologicheskyy vestnik*. 2012;15(3 Ч 2):51-4. (in Russian).

5. Zhukov VA, El'chinskaya LE, Leont'eva AV, Alfimova AV, Chaykina EV. El'kar (levokarnitin): Vozmozhnost' srochnoy energeticheskoy korektsii narusheniya metabolizma v golovnom mozge pri ostroy tserebrovaskulyarnoy patologii [Elkar (Levokarnitin): Possibility of urgent energy correction of metabolic disorders in the brain in acute cerebrovascular pathology]. *Vrach skoroy pomoshchi*. 2011;2:41-6. (in Russian).

6. Klyuyko DA, Korik VE, Zhidkov SA. Sravnienie effektivnosti antioksidantnykh preparatov primenitel'no k ostromu pankreatitu v eksperimente [Comparison of the effectiveness of antioxidant drugs with acute pancreatitis in the experiment]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2011;74(9):11-5. (in Russian).

7. Kolesov SA, Rakhmanov RS, Blinova TV, Stakhova LA, Chumakov NV, Piskarev YuG. Effektivnost' funktsionirovaniya glutationa pri fizicheskikh nagruzkakh i vliyaniye na nee osobennostey pitaniya [The effectiveness of glutathione in physical activity and the influence of nutrition on it]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2017;1-2:240-4. (in Russian).

8. Krylova OO, Opykhailo MS, Haidar YuA, Shevchenko BF, Ratnyk VM. Osoblyvosti histostruktury pidshlunkovoi zalozy u khvorykh na khronichnyi pankreatyt [Peculiarities of histostucture of the pancreas in patients with chronic pancreatitis]. *Suchasna gastroenterologiya*. 2010;6:39-46. (in Ukrainian).

9. Fomochkina II, Kubyshekin AV. Patogeneticheskoe znachenie proteinaz-ingibitornoy sistemy v razvitiі lokal'noy i sistemnoy patologii [Pathogenetic significance of the proteinase inhibitor system in the development of local and systemic pathology]. *Patologiya*. 2012;2:50-4. (in Russian).

10. Khrystych TM, Teleki YaM. Do pytannia pro likuvannia oksydatyvnoho stresu pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoriuvanni leheniv u poiednanni z khronichnym pankreatytom [On the issue of treatment of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease combined with chronic pancreatitis]. *Suchasna gastroenterologiya*. 2006;4:80-4. (in Ukrainian).

11. Khukhlina OS, Smandykh VS. Vplyv L-karnitynu na proiavy lipidnoho dystres-syndromu v kompleksnomu likuvanni khronichnoho pankreatytu u khvorykh na ozhyrinnia [Influence of L-carnitine on manifestations of lipid distress syndrome in the complex treatment of chronic pancreatitis in obese patients]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymental'noi medytsyny*. 2016;4:121-4. doi: 10.11603/1811-2471.2016.v0.i4.7093. (in Ukrainian).

12. Khukhlina OS, Ursul OO, Smandykh VS. Intensyvniist' endotoksykozy, proteolizu ta stan hemokoahuliatsiinoi lanky homeostazu pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoriuvanni lehen' za komorbidnosti z khronichnym pankreatytom [Intensity of endotoxycosis, proteolysis and state of the haemocoagulation linkage of homeostasis in chronic obstructive pulmonary disease for comorbidity with chronic pancreatitis]. *Klinichna ta eksperymental'na patologiya*. 2015;14(1):178-81. (in Ukrainian).

13. Khukhlina OS, Ursul OO, Smandykh VS. Porivniannia efektyvnosti plazmaferezy ta kompleksnoi protyoksydantnoi terapii u khvorykh iz poiednanyim perebihom khronichnoho pankreatytu ta khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvanni lehen' [Comparison of the effectiveness of plasmapheresis and complex antioxidant therapy in patients with a combined course of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease]. *Bukovyns'kyi medychnyi visnyk*. 2014;18(4):164-8. (in Ukrainian).

14. Cha YS. Effects of L-carnitine on obesity, diabetes, and as an ergogenic aid. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17(Suppl 1):306-8.

15. Guo C, Liang F, Shah Masood W, Yan X. Hydrogen sulfide protected gastric epithelial cell from ischemia/reperfusion injury by Keap1 s-sulfhydration, MAPK dependent anti-apoptosis and NF-κB dependent anti-inflammation pathway. *European Journal of Pharmacology*. 2014 Feb 15;725:70-8. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.01.009.

16. Masamune A, Watanabe T, Kikuta K, Shimosegawa T. Roles of pancreatic stellate cells in pancreatic inflammation and fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Nov;7(11 Suppl):48-54. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.038.

17. Park S, Sadanala KC, Kim EK. A metabolomic approach to understanding the metabolic link between obesity and diabetes. *Mol Cells*. 2015 Jul;38(7):587-96. doi: 10.14348/molcells.2015.0126.

18. Ruf W. Protease-activated receptor signaling in the regulation of inflammation. *Crit Care Med*. 2004 May;32 (5 Suppl):287-92.

19. Shufang Z, Chuli P, Feifei Z, Zhi Y, Huiying W, Wei C, et al. Hydrogen sulfide as a potential therapeutic target in fibrosis. *Oxid Med Cel Longev*. 2015 May 11;2015:593407. doi: 10.1155/2015/593407

#### Відомості про авторів:

Хухліна Оксана Святославівна - д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м.Чернівці, Україна

Смандич Віталій Степанович - асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м.Чернівці, Україна

Антонів Альона Андріївна - к. мед. н., асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м.Чернівці, Україна

Мандрик Ольга Євгенівна - д. мед. н., асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м.Чернівці, Україна

Лар-Смандич Оксана Василівна лікар приватної компанії ТОВ "Корона Логістик"

Дудка Тетяна Володимирівна - к. мед. н., асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м.Чернівці, Україна

Дудка Інна Володимирівна - к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м.Чернівці, Україна

#### Сведения об авторах:

Хухлина Оксана Святославовна - д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы, Украина

Смандыч Виталий Степанович - ассистент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы, Украина

Антонив Алёна Андреевна - к. мед. н., ассистент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы, Украина

Мандрык Ольга Евгеньевна - к. мед. н., ассистент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы, Украина;

Лар-Смандыч Оксана Васильевна - врач частной компании ООО "Корона Логистик"

Дудка Татьяна Владимировна - к. мед. н., ассистент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы, Украина

Дудка Инна Владимировна - к. мед. н., доцент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы, Украина



### Information about authors:

Khukhlina Oksana Svyatoslavivna - MD (Doctor of Medicine), Professor, Head of the Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases Department, HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine  
Smandych Vitaliy Stepanovich - Assistant of the Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases Department, HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine  
Antoniv Alyona Andriivna - PhD (Doctor of Philosophy), Assistant of the Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases Department, HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine  
Mandryk Olha Yevgenivna - PhD (Doctor of Philosophy), Assistant of the Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases Department, HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine  
Lar-Smandych Oksana Vasylivna - doctor of private company, LLC "Korona Logistik"  
Dudka Tetyana Volodymyrivna - PhD (Doctor of Philosophy), Assistant of the Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases Department, HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine  
Dudka Inna Volodymyrivna - PhD (Doctor of Philosophy), Associate Professor of the Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases Department, HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

*Стаття надійшла до редакції 5.11.2017*

*Рецензент – проф. Л.О. Зуб*

*© О.С. Хухліна, В.С. Смандич, А.А. Антонів,*

*О.Є. Мандрик, О.В. Лар-Смандич, Т.В. Дудка, І.В. Дудка, 2017*

---