

Л. С. Бабінець¹, Н. О. Шевченко²

ВІКОВИЙ ТРЕНД ПАРАМЕТРІВ ЕНДОТОКСИКОЗУ, ЛПЕРОКСИДАЦІЇ ТА ФЕРМЕНТНИХ І НЕФЕРМЕНТНИХ АНТИОКСИДАНТІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТИ

¹ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопіль

²Одеський Національний медичний університет, Одеса

Summary. Liliya Babinets¹, Nataliya Shevchenko². **AGE TREND OF THE PARAMETERS OF ENDOTOXICOSIS, LIPID OXIDATION, ENZYMAL AND NON-ENZYMAL ANTIOXIDANTS IN CHRONIC PANCREATITIS.** - *I. Ya. Gorbachevsky Higher Educational Institution "Ternopil State Medical University of Ministry of Health of Ukraine"*¹; *Odessa National Medical University, Ukraine*²; e-mail: natusua9@gmail.com. **The objective:** to assess the indicators of lipid peroxidation, endogenous intoxication and the antioxidant defense system in chronic pancreatitis (CP) in terms of age. **Materials and methods.** 247 patients of different ages (from 21 to 75 years old) with a diagnosis of CP were examined. The control group consisted of 30 apparently healthy patients of different ages without clinical signs of CP. LPO was assessed by the level of malonic aldehyde (MA) and was determined by the reaction with thiobarbituric acid according to the method of V.B. Gavrilova et al. Work antioxidant defense systems (AOD) were determined by the level of SOD; CB in blood serum (according to Rovinj); free glutathione (SH-groups) was determined by the Boyer method with sodium p-mercurbenzoate; catalase (according to the level of splitting of hydrogen peroxide and determination of the ratio of the catalase number to the number of erythrocytes. Statistical processing of the results obtained during the study was carried out using a personal computer using standard Microsoft Excel and Statistica 6.0 software packages. and evaluated by Student's criteria (t-test). **Results.** It was found that in patients of different age categories of CP, there was a significant activation of LPO in terms of MDA, an increase in endogenous intoxication (EI) in terms of SM levels and EI reactions, as well as a decrease in enzymatic (in terms of SOD, catalase levels) and nonenzymatic (in terms of free glutathione, retinol tocopherol) the composition of the AOD system ($p < 0.05$). It was found that LPO activation in terms of MDA, SM and EI reactions significantly increased in the middle age category ($p < 0.05$) and in CP patients older than 66 years ($p < 0.001$). It was found that with an increase in the biological age of patients with CP, the body's defense mechanisms are depleted with an increase in the phenomena of oxidative stress and endotoxycosis according to the data of a decrease in the SOD indicator ($p < 0.05$) and ($p < 0.001$) and catalase ($p < 0.001$) in patients of average and elderly, respectively. The study of the vitamin balance showed a different degree of reliability of a decrease in the level of retinol and tocopherol in the groups of patients with CP of older age, and in the group of elderly patients the levels of vitamins were below normal ($p < 0.001$). **Conclusion:** It has been established that it is possible to allow the development of differentiations of children before the dispensary care for ailments on the CP in the fallowness of certain peculiarities, and the prognosis of polyinternal damages is more accurate and timeless.

Key words: chronic pancreatitis, ailments of the disease, antioxidant system, lipid peroxidation, endotoxycosis

Реферат. Бабинец Л. С¹, Шевченко Н. А². **ВОЗРАСТНОЙ ТРЕНД ПАРАМЕТРОВ ЭНДОТОКСИКОЗА, ОКСИДАЦИИ ЛИПИДОВ, ФЕРМЕНТНЫХ И НЕФЕРМЕНТНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ.** - *Тернопольский Национальный Медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины*¹; *Одесский Национальный Медицинский университет*². Хронический панкреатит (ХП) относят к наиболее распространенным заболеваниям пищеварительной системы. В статье проанализированы результаты показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ), эндогенной интоксикации (ЭИ) и системы антиоксидантной защиты (АОЗ) у больных ХП разных возрастных групп. **Цель.** Оценить показатели ПОЛ, ЭИ и системы АОЗ при ХП в возрастном аспекте. **Материалы и методы.** Обследовано 247 пациентов разного возраста (от 21 до 75 лет) с диагнозом ХП. Группу контроля составили 30 практически здоровых пациентов разного возраста без клинических признаков ХП. Оценку ПОЛ проводили по уровню малонового альдегида (МА) по реакции с тиобарбитуровой кислотой по методу В. Б. Гаврилова с соавт. АОЗ определяли по уровню СОД; ЦП в сыворотке крови (по Равин); глутатион свободный (SH-группы) определяли методом Вуег с п-меркурбензоатом натрия; каталазу - по уровню расщепления перекиси водорода и определением соотношения каталазного числа с количеством эритроцитов. Статистическая обработка результатов, полученных в ходе исследования, проводилась с использованием стандартных пакетов программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. по критериям Стьюдента (t - критерий). **Результаты.** Установлено, что у больных ХП разных возрастных групп имеет место достоверная активизация ПОЛ по МДА, СМ и реакции ЭИ, а также ослабление ферментного (СОД, каталаза) и неферментного (по состоянию свободного глутатиона, ретинола и токоферола) состава системы АОЗ (p<0,05). Данные показатели достоверно увеличиваются в средней возрастной категории (p<0,05) и у пациентов ХП старше 66 лет (p<0,001). У пациентов с ХП среднего и пожилого возраста происходит истощение защитных механизмов при нарастании явлений окислительного стресса и эндотоксикоза и уменьшении показателей СОД (p<0,05) и (p<0,001) и каталазы (p<0,001). Исследование витаминного баланса показало разной степени достоверности снижение уровня ретинола и токоферола в группах больных ХП более старшего возраста, причем в группе пациентов пожилого возраста уровни витаминов были ниже нормы (p<0,001). **Выводы.** Установленные факты позволяют разработать дифференцированный подход к диспансеризации больных ХП в зависимости от возрастных особенностей течения заболевания, а также прогнозировать полинутриентные нарушения.

Ключевые слова: хронический панкреатит, больные разного возраста, антиоксидантная система, перекисное окисление липидов, эндотоксикоз

Реферат. Бабінець Л. С., Шевченко Н. О. **ВІКОВИЙ ТРЕНД ПАРАМЕТРІВ ЕНДОТОКСИКОЗУ, ЛПЕРОКСИДАЦІЇ ТА ФЕРМЕНТНИХ І НЕФЕРМЕНТНИХ АНТИОКСИДАНТІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ.** Хронічний панкреатит (ХП) відносять до найбільш розповсюджених захворювань травної системи. У статті проаналізовано результати показників синдрому перекисного окислення ліпідів, ендогенної інтоксикації та системи антиоксидантного захисту у хворих різного віку на ХП. **Мета.** дослідити показники пероксидації ліпідів, ендогенної інтоксикації та системи антиоксидантного захисту при хронічному панкреатиті у віковому аспекті. **Матеріали та методи.** Обстежено 247 пацієнтів різного віку (від 21 до 75 років) з діагнозом ХП. Групу контролю склали 30 практично здорових пацієнтів різного віку без клінічних ознак ХП. Оцінку ПОЛ проводили за рівнем малонового альдегіду (МА) по реакції з тиобарбітуровою кислотою за методом В. Б. Гаврилова з співавт. АОЗ визначали за рівнем СОД; ЦП в сироватці крові (по Равин); глутатіон вільний (SH-групи) визначали методом Вуег з п-меркурбензоатом натрію; каталазу - за рівнем розщеплення перекису водню і визначенням співвідношення каталазного числа з кількістю еритроцитів. Статистична обробка результатів, отриманих в ході дослідження, проводилася з використанням стандартних пакетів програм Microsoft Excel і Statistica 6.0. за критеріями Стьюдента (t - критерій). **Результати.** Встановлено, що у хворих ХП різних вікових груп має місце достовірна активізація ПОЛ по МДА, СМ і реакції ЕІ, а також ослаблення ферментного (СОД, каталаза) і неферментного (за станом вільного глутатіону, ретинолу і токоферолу) складу системи АОЗ (p <0,05). Дані показники достовірно збільшуються в середній віковій

категорії ($p < 0,05$) і у пацієнтів ХП старше 66 років ($p < 0,001$). У пацієнтів з ХП середнього та похилого віку відбувається виснаження захисних механізмів при наростанні явищ оксидативного стресу і ендотоксикозу і зменшенні показників СОД ($p < 0,05$) і ($p < 0,001$) і каталази ($p < 0,001$). Дослідження вітамінного балансу показало різного ступеня достовірності зниження рівня ретинолу та токоферолу в групах хворих ХП більш старшого віку, причому в групі пацієнтів похилого віку рівні вітамінів були нижче норми ($p < 0,001$).

Висновки. Встановлені факти дозволять розробити диференційований підхід до диспансеризації хворих ХП в залежності від вікових особливостей перебігу захворювання, а також прогнозувати полінутрієнтні порушення.

Ключові слова: хронічний панкреатит, хворі різного віку, антиоксидантна система, перекисне окислення ліпідів, ендотоксикоз

Актуальність. Серед усіх захворювань шлунково-кишкового тракту хронічний панкреатит (ХП) викликає чи не найбільше запитань, оскільки належить до поліетіологічних і поліморбідних захворювань, яке характеризується запальними та дегенеративними змінами у підшлунковій залозі (ПЗ), часто протікає тяжко і безперервно рецидивує і з віком призводить до низки ускладнень [2, 3].

Згідно із віковою класифікацією ВООЗ (2015) виділяють наступні вікові періоди: від 25 до 45 років - молодий вік, 46 - 65 років - середній, 66 - 75 років - похилий, 75 - 90 років - старечий і після 90 років - вік довгожителів. За даними цієї класифікації, похилий вік починається з 65 років, що пов'язано з тим, що в більшості розвинутих країн пенсійний вік встановлюють саме в цей період, а не в 60 років, як у нашій державі. Спроби розподілу за віковими групами певною мірою визначаються середньою тривалістю життя людини, зміни якої напряму залежать від терміну настання старості. Найбільш значимі зміни, що свідчать про старіння, спостерігаються у середньому віці та пов'язані з фізіологічними особливостями організму [8, 9, 13].

За останніми даними, середня тривалість життя в Україні для жінок становить 73 роки, а для чоловіків - 58 років. Суттєво, що по всьому світі простежується процес більшення кількості людей похилого і старечого віку. За прогнозами ООН, на 2025 рік чисельність людей, старших за 60 років, перевищить 600 млн і становитиме понад 15 % всього дорослого населення планети [9, 11]. На сьогодні спостерігається чітке зростання поширеності патології ПЗ в осіб молодого працездатного віку, однак загострення хронічного процесу у разі певних умов відбувається у всіх вікових категоріях. Маніфестація запального процесу у ПЗ починається з ушкоджувальної дії на залозу одного або сукупності декількох етіологічних чинників. Це також потребує урахування при вивченні вікових характеристик ХП.

Слід наголосити на тому, що за наявності екзогенних та ендогенних дестабілізуючих факторів, що нерідко призводить до захворювань шлунково-кишкового тракту, розвивається гострий або хронічний стрес [1]. Одним із проявів сили та тривалості стресорного впливу є активація процесів вільнорадикального окиснення ненасичених жирних кислот, які безпосередньо регулюють фізико-хімічні процеси, що протікають на клітинному та субклітинному рівнях. У фізіологічних умовах при відсутності патології антиоксидантна система (АОС) захищає цілісність клітинних мембран від руйнівальної дії окиснювальних реакцій і контролює процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і білків [7, 10]. Віковий тренд даних процесів при ХП потребує поглибленого вивчення, що й мотивувало до проведення даного дослідження

Мета: дослідити показники пероксидації ліпідів, ендогенної інтоксикації та системи антиоксидантного захисту при хронічному панкреатиті у віковому аспекті.

Матеріали та методи. На базі поліклініки НКП «Тернопільська міська комунальна лікарня №2» та НКП «Одеський обласний клінічний медичний центр ООР» було обстежено 247 хворих різного віку на ХП. Об'єкт дослідження - «Медична карта амбулаторного хворого» (ф. 025/о) та «Медична карта стаціонарного хворого» (ф. 003/о) пацієнтів різного віку з ХП впродовж 2014 -2020 р.р. Діагноз «хронічний панкреатит» було встановлено на підставі клінічного протоколу, прийнятого у відповідності до Наказу № 638 МОЗ України від 10.09.2014 р [5].

Критерії включення у дослідження: пацієнти віком від 21 до 75 років, яким

встановлено діагноз ХП поза загостренням (часто неповна ремісія), середній вік - (53,2±1,4) роки; чоловіків – 133 (53,8 %), жінок – 114 (46,2 %).

Критерії виключення: захворювання крові та онкологічні процеси, гострі інфекційні захворювання впродовж останніх 3-х місяців, загострення хронічної патології, стан декомпенсації життєво важливих органів, вагітність.

Групу контролю склали 30 практично здорових пацієнтів різного віку без клінічних ознак ХП, співставних за статтю і соціальним статусом.

Оцінку ПОЛ проводили за рівнем малонового альдегіду (МА) і визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою за методом В. Б. Гаврилова із співавт. [4], параметри АОС - за вмістом у крові супероксиддисмутази (СОД), що визначали за здатністю конкурувати з нітротетразолоєм синім за супероксидні аніони; зі вмістом церулоплазміну (ЦП), що визначали за [4]; пулом вільного глутатіону (SH-групи), що визначали методом Воуег з п-меркурбензоатом натрію; вмістом каталази, що визначали за розщепленням перекису водню і співвідношенням каталазного числа до кількості еритроцитів (у млн в 1 мкл крові). Вміст ретинолу в плазмі крові визначали методом гідролізу й екстракції його з плазми за допомогою органічних розчинників і наступною спектрофотометрією. Визначення токоферолу проводили за окисненням токоферолів хлорним залізом і визначенням двовалентного заліза із наступним комплексуванням із 2-2-дипіридиллом. Оцінювання ендогенної інтоксикації (ЕІ) проводили за вмістом молекул середньої маси (МСМ1 і МСМ2) за методикою Габрієляна [13] із визначенням оптичних густин сироватки крові, звільненої від високомолекулярних білків і ліпідів, при довжинах хвиль 254 і 280 нм. Індекс ЕІ (ІЕІ) оцінювали за сорбційною здатністю еритроцитів (за методикою А.А. Тогайбаєва і співавт.) [6]. Статистичну обробку результатів проводили з використанням стандартних пакетів Microsoft Excel та Statistica 6.0 й оцінювали за критеріями Стюдента (t-критерій).

Обговорення результатів

Аналіз ПОЛ, а саме ненасичених жирних кислот, ендотоксикозу та АОС у хворих з ХП різного віку представлено в табл. 1. У рамках дослідження встановлено наявність у хворих на ХП достовірної активізації ПОЛ за показником МА, посилення ЕІ за рівнями МСМ та ІЕІ, а також ослаблення ферментних (за рівнями СОД, каталази) та неферментних (за станом пулу вільного глутатіону, ретинолу та токоферолу) АОС. Достовірне зростання вмісту ЦП у загальній групі стосовно з показником групи контролю, на нашу думку, обумовлено наявністю незначної активності запального процесу в організмі пацієнтів з ХП навіть поза загостренням.

Таблиця 1 – Стан параметрів ПОЛ-АОС та ендотоксикозу при ХП, n=247

Параметри ЕІ, ПОЛ-АОС	Група порівняння	
	Контрольна група (n=30)	Пацієнти з ХП (n=247)
МСМ1, ум.од.	332,10±2,63	476,41±7,32*
МСМ2, ум.од.	149,50±1,22	228,51±2,96*
ІЕІ, %	28,23±1,21	54,35±0,98*
МА, ммоль/л	2,798±0,094	5,221±0,099*
SH-групи, ммоль/л	71,20±2,13	60,93±1,34*
СОД, ум.од.	64,21±2,85	43,35±0,68*
Каталаза, %	18,38±0,87	14,46±0,99*
ЦП, мг/л	239,60±2,60	319,26±6,62*
Токоферол, мкмоль/л	114,05±0,35	62,74±1,73*
Ретинол, мкмоль/л	1,64±0,02	0,71±0,01*

Примітка: * - достовірна вірогідність зміну порівнянні з показниками групи контролю.

У табл.2 наведено параметри ПОЛ-АОС та ЕІ у пацієнтів різних вікових груп з ХП. Встановлено посилення явищ оксидативного стресу при ХП із збільшенням біологічного віку. З різним ступенем достовірності це положення доведено стосовно показників МА, МСМ та ІЕІ, що засвідчило активацію ПОЛ і накопичення токсичних продуктів в організмі

хворих на ХП навіть поза загостренням, яке прогресує із віком. В той же час встановлено, що зі збільшенням біологічного віку хворих на ХП відбувається зниження показників системи АОС.

Таблиця 2 – Віковий тренд параметрів ЕІ, ПОЛ-АОС при ХП

Показник ЕІ, ПОЛ, АОСЗ	Група контролю (n=30)	Хворі різного віку на ХП, n=247		
		до 45 р. (n=83)	46-65 р. (n=86)	старші 66 р. (n=78)
СМ, ум.од., при 254 нм	332,10±2,63	448,92±13,04*	569,91±8,47** p<0,001	642,40±12,76** p<0,001
СМ, ум.од., при 280 нм	149,50±1,22	176,81±5,12*	224,66±2,95** p<0,001	261,59±3,12** p<0,001
РЕІ, %	28,23±1,21	43,11±0,96*	57,71±1,58** p<0,05	64,16±1,86** p<0,01
МДА, ммоль/л	2,798±0,094	4,68±0,07*	5,73±0,06** p<0,05	6,34±0,09** p<0,001
SH-групи, ммоль/л	71,20±2,13	63,34±0,21*	54,67±0,52** p<0,001	51,58±0,66** p<0,05
СОД, ум.од.	64,21±2,85	52,76±1,12*	44,22±0,58** p<0,05	36,41±1,13** p<0,001
Каталаза, %	18,38±0,87	17,47±1,96	15,03±1,06*	12,89±1,14*
Церуло-плазмін, мг/л	239,60±2,60	347,76±8,89*	312,45±2,19** p<0,001	296,74±2,03** p<0,001
Токоферол, мкмоль/л	114,05±0,35	71,26±3,56*	56,42±1,34** p<0,001	39,09±2,11** p<0,001
Ретинол, мкмоль/л	1,64±0,02	0,78±0,03*	0,56±0,01** p<0,001	0,45±0,02** p<0,001

Примітки:
* - достовірність різниць стосовно групи контролю (p<0,001);
** - достовірність різниць стосовно хворих на ХП до 45 р. (p<0,001);
p – достовірність різниць стосовно попередньої групи хворих.

Слід наголосити про вірогідне зниження ЦП в хворих на ХП більш старшого віку (понад 66 років) на тлі загального підвищення цього показника при ХП. Встановлення даної тенденції дозволяє зробити висновок про виснаження захисних механізмів організму при настанні явищ оксидативного стресу та ендотоксикозу, що посилюється із віком.

Дослідження вітамінного балансу показало різного ступеня достовірності зниження рівня вітамінів в групах хворих на ХП більш старшого віку, причому в групі пацієнтів похилого віку рівні вітамінів були нижчими за норму, тому в цій віковій групі констатовано достовірний гіповітаміноз ретинолу і токоферолу. Таким чином, зниження вмісту токоферолу і ретинолу із постарінням хворих на ХП свідчить про зниження вітамінного статусу хворих із віком і виснаження системи АОС, що є патогенетичним чинником прогресування ХП.

Встановлені факти дозволять розробити диференційований підхід до ведення пацієнтів із ХП різних вікових груп, а також запропонувати диференційовані програми комплексного лікування пацієнтів із ХП із урахуванням вікового тренду ЕІ, ПОЛ-АОС.

Висновки:

1. Встановлено наявність достовірної активації перекисного окиснення ліпідів за показником МА, посилення ендогенної інтоксикації за рівнями МСМ та ІЕІ, а також ослаблення ферментної (за вмістом СОД і каталази у сироватці крові) та неферментної (за вмістом вільного глутатіону, ретинолу і токоферолу у сироватці крові) ланок системи антиоксидантного захисту (p<0,05), що вірогідно поглиблюються із збільшенням біологічного віку.

2. Встановлено активацію церулоплазміну в молодшій і середній вікових групах ($p < 0,05$) стосовно групи контролю і зниження його активності у пацієнтів на ХП віком понад 66 років ($p < 0,001$), що свідчить про зниження захисного потенціалу системи церулоплазміну у старшій віковій групі.

3. Зниження вмісту токоферолу і ретинолу у старшій віковій групі пацієнтів із ХП досягає рівня гіповітамінозу даних вітамінів - антиоксидантів і доводить наявність трофолаєтної вітамінної недостатності, яка прогресує з віком, що є одним із чинників зниження функціональної здатності підшлункової залози із постарінням.

У перспективі подальших досліджень – запропонувати і науково обґрунтувати диференційовані програми комплексного лікування ХП із урахуванням віку пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Бабінець Л. С. Оксидативний стрес і система антиоксидантного захисту в патогенезі формування терапевтичної патології / Л. С. Бабінець, І. М. Галабицька // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. - 2013. - №1 (18) – С. 7–10.

2. Бабінец Л. С., Шевченко Н. А., Цибульская Л. С. Проблема минеральной недостаточности при хроническом панкреатите в зависимости от возраста / Вопросы питания / М.: «ГЭОТАР-Медиа». - 2019. - Т.88, №2. - С. 60 - 65.

3. Губергриц Н. Б., Крылова Е. А., Гайдар Ю. А. Проапоптотические протеазы поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(3):49-57. [<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-49-57>]

4. Кишкун А. А. Клиническая лабораторная диагностика: [учеб. пособ.] / А. А. Кишкун. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 720 с.

5. Степанов Ю. М. Болезни поджелудочной железы как одна из ведущих проблем гастроэнтерологии и абдоминальной хирургии (современная эпидемиология) / Ю. М. Степанов, Н. Г. Гравировская, И. Ю. Скирда, О. П. Петишко // Гастроэнтерология. – 2014. – № 3. – С. 7–14.

6. Azzia A., Stocker A. Vitamin E: non-antioxidant roles // Prog. Lipid Res. 2000. Vol. 39, №3. P.231-255.

7. Babinets L.S., Kryskiv.O.I., Koval Ju.V., Kotsaba Ju.Ja., Lytvyniuk T.S. Evaluation of clinical symptomatology and general condition of patients with chronic pancreatitis in outpatient practice // Achievements of Clinical and Experimental Medicine. - 2011. - №2. - P. 8-12.

8. Babinets L.S., Pinkevich Z.Ja. Clinical and pathogenetic substantiation of the influence of tobacco smoking on the clinical course of chronic pancreatitis // Health of Ukraine. - 2013. - №4. - P. 46–48.

9. Dampousse V, Mailhot M, Berthiaume Y, Rabasa-Lhoret R, Mailhot G. Plasma zinc in adults with cystic fibrosis: correlations with clinical outcomes. J Trace Elem Med Biol. 2014; 28(1): 60-64. [[PMID: 24268877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24268877/)]; [[DOI: 10.1016/j.jtemb.2013.10.003](https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2013.10.003)]

10. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. J Gastroenterol Hepatol. 2011; 26 Suppl 2: 12-16. [[PMID: 21323992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21323992/)]; [[DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x)]

11. Schrader H. Determinants of glucose control in patients with chronic pancreatitis. / H. Schrader, B.A. Menge, C. Zeidler, P.R. Ritter [et al.]// Diabetologia, 2010. P. 43-47.

12. Struyvenberg M.R., Martin C.R., Freedman S.D. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency - Breaking the myths. In: BMC Med. Vol 15. England 2017: [[PMID: 28183317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28183317/)]; [[PMCID: PMC5301368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5301368/)]; [[DOI: 10.1186/s12916-017-0783-y](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0783-y)]

13. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Савостьянова О.А., и др. Сред- ние молекулы и уровень эндогенной интоксикации у реанима- ционных больных // Анест. и реан. — 1985. — № 1. — С. 36–43

REFERENCES:

1. Babinecz` L. S. Oksidativnij stres i sistema antioksidantnogo zaxistu v patogenezi formuvannya terapeutichnoyi patologiyi / L.S. Babinecz, I.M. Galabiczka // Zdobutki klinichnoyi ta eksperimental'noyi mediczini. – 2013. –№1 (18) – S. 7–10.

2. Babinecz L. S., Shevchenko N. A., Czibul`skaya L.S. Problema mineralnoj nedostatocznosti pri khronicheskom pankreatite v zavisimosti ot vozrasta / Voprosy pitaniya /

«GE`OTAR-Media». Moskva. – 2019. – T.88. №2. – S.60–65.

3. Gubergicz N.B., Krylova E.A., Gajdar Yu.A. Proapoptoticheskie proteazy podzheludchnoj zhelezy u bol'nykh khronicheskim pankreatitom. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2019; 29(3):49-57. [<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-49-57>]

4. Kishkun A.A. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: [ucheb. posob.] / A.A. Kishkun. - M. : GEOTAR-Media, 2008.-720 s.

5. Stepanov Yu. M. Bolezni podzheludchnoj zhelezy kak odna iz vedushhikh problem gastroenterologii i abdominalnoj khirurgii (sovremennaya epidemiologiya) / Yu. M. Stepanov, N. G. Gravirovskaya, I. Yu. Skirda, O. P. Petishko // Gastroenterologiya. – 2014. – № 3. – S. 7–14.

6. Azzia A., Stocker A. Vitamin E: non-antioxidant roles // Prog. Lipid Res. 2000. Vol. 39, №3. P.231–255.

7. Babinets L.S., Kryskiv.O.I., Koval Ju.V., Kotsaba Ju.Ja., Lytvyniuk T.S. Evaluation of clinical symptomatology and general condition of patients with chronic pancreatitis in outpatient practice // Achievements of Clinical and Experimental Medicine. – 2011. – №2. – P. 8–12.

8. Babinets L.S., Pinkevich Z.Ja. Clinical and pathogenetic substantiation of the influence of tobacco smoking on the clinical course of chronic pancreatitis // Health of Ukraine. – 2013. – №4. – P. 46–48.

9. Dampousse V, Mailhot M, Berthiaume Y, Rabasa-Lhoret R, Mailhot G. Plasma zinc in adults with cystic fibrosis: correlations with clinical outcomes. J Trace Elem Med Biol. 2014; 28(1): 60-64. [[PMID: 24268877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24268877/)]; [[DOI: 10.1016/j.jtemb.2013.10.003](https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2013.10.003)]

10. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. J Gastroenterol Hepatol. 2011; 26 Suppl 2: 12–16. [[PMID: 21323992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21323992/)]; [[DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x)]

11. Schrader H. Determinants of glucose control in patients with chronic pancreatitis./ H. Schrader, B.A. Menge, C. Zeidler, P.R. Ritter [et al.] // Diabetologia, 2010. P. 43–47.

12. Struyvenberg M.R., Martin C.R., Freedman S.D. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency - Breaking the myths. In: BMC Med. Vol 15. England 2017: [[PMID: 28183317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28183317/)]; [[PMCID: PMC5301368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5301368/)]; [[DOI: 10.1186/s12916-017-0783-y](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0783-y)]

13. Gabrielyan NI, Dmitriev AA, Savostyanova OA, et al. Average molecules and the level of endogenous intoxication in intensive care patients // Anest. and rean. - 1985. - No. 1. - P. 36-43

Робота надійшла в редакцію 03.03.2021 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування