

УДК 616-0014:616-001.17)092.5
DOI: 10.24061/1727-0847.18.1.2019.4

І.Я. Дзюбановський, Б.М. Вервега*, С.Р. Підручна, Н.А. Мельник

*Кафедра хірургії (зав. – проф. І.Я. Дзюбановський) Навчально-наукового інституту післядипломної освіти ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»; *кафедра патологічної фізіології (зав. – проф. М.С. Регеда) Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького*

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ПЕЧІНЦІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Резюме. Актуальною залишається невирішена проблема діагностики та лікування хворих з гострим поширеним перитонітом на тлі цукрового діабету, яка є наслідком недостатнього вивчення морфофункціональних змін за цієї коморбідної патології. Дослідити морфологічні зміни в печінці піддослідних тварин при змодельованому гострому поширеному перитоніті на тлі цукрового діабету порівняно із тваринами з експериментальним гострим поширеним перитонітом. У роботі використовували 56 білих щурів. Цукровий діабет моделювали шляхом внутрішньоочеревинного введення стрептозотозину фірми «Signal» з розрахунку 7 мг на 100 г маси тварини, гострий поширений перитоніт – введенням 0,5 мл 10 % профільтрованої калової суспензії в черевну порожнину досліджуваних тварин. Досліджували тканину печінки на 1-шу, 3-тю, 7-му доби від початку моделювання перитоніту. Встановлено, що при гострому поширеному перитоніті на тлі цукрового діабету у більшій мірою виражені морфофункціональні порушення порівняно з групою тварин зі змодельованим гострим перитонітом. У тварин із гострим поширеним перитонітом відзначаються ознаки погіршення структури печінкової часточки, що виявлялося у посиленні інфільтрації, розширенні жовчних капілярів. У групи тварин з гострим поширеним перитонітом на тлі цукрового діабету балкова організація гепатоцитів була порушеною по всій величині часточки. Цитоплазма клітин як центрлобулярної зони, так і середньої третини часточки та перипортальних полів була зернистою, а в окремих полях зору – просвітленою та спустошеною. Спостерігались внутрішньоклітинні холестази. Переважна більшість гепатоцитів містила ядра, хоч виявлялися й безядерні гепатоцити. Контури клітин різко змінювались, структура гепатоцитів також була різною, що відповідало дистрофічно-некротичним змінам. У тварин із гострим поширеним перитонітом на тлі цукрового діабету порівняно з групою тварин, яким моделювали гострий перитоніт, виникали більш виражені порушення часточкової структури з розширенням центральних вен, лімфогістіоцитарною інфільтрацією перипортальних трактів, розширенням синусоїдів, дистрофічно зміненими та некротизованими гепатоцитами центрлобулярної зони часточки.

Ключові слова: гострий поширений перитоніт; цукровий діабет; морфологічні зміни печінки.

Актуальністю сьогодення є проблема вчасної діагностики і лікування гострого поширеного перитоніту (ГПП) на тлі цукрового діабету (ЦД) (1, 2). Важливість цієї проблеми зумовлена збільшенням кількості хворих на ГПП та високою смертністю, яка зумовлена тим, що перитоніт виникає на тлі вже існуючих патологічних змін, спричинених коморбідним станом. У таких випадках клінічний перебіг гострої хірургічної патології може маскуватися симптомами супутньої хвороби або її ускладненнями. Це призводить до того, що навіть у досвідчених хірургів виникають труднощі як у діагностичному плані, так і у визначенні тактики лікування. Очевидно, що поліморбідність сучасних пацієнтів зумовлена не тільки умовами життя, екологічними негараздами, а й більшими діагностичними можливостями (1, 3, 4).

Багатофакторність та полікомпонентність роз-

витку патофізіологічних розладів в організмі й складні морфофункціональні зміни внутрішніх органів призводять до розвитку ускладнень, що є основними причинами летальності при перитоніті (5, 6). Нездатність захисних сил організму до локалізації інфекції й адекватного виведення токсинів внаслідок патогенетичних особливостей ЦД зумовлює у цих хворих розвиток синдрому поліорганної недостатності. У патогенезі ГПП важливе місце посідають первинне ушкодження, пов'язане безпосередньо з дією токсинів у місці ушкодження, та вторинні ушкоджувальні фактори, до яких зараховують гіпотензію, гіпоксію, анемію, порушення водно-електролітного обміну, системні запальні реакції та інші розлади, що виникають на системному рівні. Ці фактори є універсальними для різноманітних критичних станів і впливають на перебіг захворювання (2). Для з'ясу-

© Дзюбановський І.Я., Вервега Б.М., Підручна С.Р., Мельник Н.А., 2019

вання особливостей структурних змін у паренхімі печінки використані тварини з експериментальною моделлю ГПП та при експериментальному перитоніті на тлі ЦД.

Мета дослідження: дослідити морфологічні зміни в печінці при змодельованому ГПП на тлі ЦД порівняно із тваринами з експериментальним ГПП.

Матеріал і методи. В експерименті використано 56 білих щурів, яких було розподілено на три групи: основна група – 24 тварини із змодельованим ГПП на тлі ЦД; група порівняння – 24 тварини із змодельованим перитонітом; контрольну групу становили 8 інтактних тварин, які утримувалися у стандартних умовах віварію. Усі порівнювані групи тварин були репрезентативними за вагою, статтю та віком. Це експериментальне дослідження проводилося із дотриманням загальних правил і положень Європейської Конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001) та Закону України «Про захист тварин від жорстокої поведінки» (2006).

Експериментальний ЦД відтворювали шляхом внутрішньоочеревинного застосування стрептозотоцину натщесерце в дозі 60 мг/кг (фірми «Sigma», який розчиняли в буферному натрієво-цитратному розчині рН 4,5). Дослідження вмісту глюкози здійснювали о 9:00 год за умов вільного доступу експериментальних тварин до їжі та води впродовж нічного періоду. Упродовж усього періоду спостереження щурів застосовували інсулін (0,2 ОД підшкірно два-пять разів на тиждень).

Через 2 тижні з моменту застосування стрептозотоцину у щурів з венозної крові, яку отримували із хвостатої вени, визначали вміст глюкози і в подальших дослідженнях спостерігали тільки тих щурів, у яких вміст глюкози складав більше 300 мг/л. Тваринам контрольної групи натомість стрептозотоцину вводили підшкірно стерильний 0,9 % розчин натрію хлориду (7).

Вплив ЦД на перебіг ГПП вивчали на моделі, запропонованій В.А. Лазаренком і співавт. (8). Ця модель за етіологічними чинниками, клінічними проявами і фазністю перебігу близька до аналогічного процесу в людини. На 14-ту добу після введення стрептозотоцину тваринам основної групи вводили 10 % профільтровану калову суспензію в черевну порожнину досліджуваних щурів у дозі 0,5 мл на 100 г маси тіла. Щури порівняльної групи отримували внутрішньоочеревинно введення калової суспензії. Калову суспензію отримували шляхом змішування ізотонічного розчину і калу зі сліпої кишки 2-3 інтактних тварин, потім її двічі фільтрували через подвійний шар марлі. Одержану суспензію не пізніше ніж через 20 хв

після приготування вводили інтактним щурам пункційним способом. Щоб уникнути пошкодження внутрішніх органів при введенні калової суспензії в черевну порожнину, тварин тримали вертикально, каудальним кінцем вгору. Методом пункції вентральної стінки в центрі середньої лінії живота, направляючи кінець голки по черзі у праве і ліве підребер'я, праву та ліву клубові ділянки, вводили однакову кількість калової суспензії.

Контрольну групу становили інтактні тварини, яких утримували у стандартних умовах віварію. Вилучення матеріалу для гістологічного дослідження здійснювалося на 1-шу, 3-тю та 7-му добу після виведення тварин з експерименту шляхом їх декапітації під тіопенталовим наркозом. Шматочки м'язів та тканини печінки фіксувалися впродовж 72 годин у 10 % розчині формальдегіду, після чого піддавалися стандартній гістологічній проводці через спирти, концентрація яких збільшувалася, рідину Нікіфорова (96 % спирт і діетиловий ефір у співвідношенні 1:1), хлороформ і заливалися парафіном. Із приготовлених парафінових блоків готували серійні зрізи товщиною 4-5 мкм.

Для гістологічних досліджень брали тканину печінки. Отримані шматочки органа фіксували у 10 % нейтральному розчині формаліну і фіксаторі Ліллі, з подальшою заливкою у парафін.

Отримані на санному мікроскопі зрізи фарбували гематоксиліном та еозином, за Гейденгайном та за Шабадашем. Характер та глибину морфологічних змін визначали за допомогою мікроскопа Olimpus і системи виводу зображень гістологічних препаратів.

Результати дослідження та їх обговорення. Найбільш поширеними і ранніми змінами у паренхіматозних органах як при ГПП, так і ГПП на тлі ЦД були гемодинамічні порушення, які проявлялися спазмом судин мікроциркуляторного русла (артеріол) у вигляді зменшення просвіту судин та практичній відсутності еритроцитів у них.

Під час гістологічного дослідження тканини печінки у тварин, яким моделювали ГПП на 1-шу добу експерименту, нами виявлено, що структура печінкової часточки була збереженою частково. Центральні вени добре візуалізувались, дещо розширювались та містили поодинокі еритроцити. Синусоїди контурувались лише навколо центральних вен, в їх просвітах виявлялась незначна кількість макрофагів та поодинокі еритроцити (рис. 1). У тварин із змодельованим ГПП на тлі ЦД балкова організація гепатоцитів була порушеною по всій величині часточки. Цитоплазма клітин центральнобулярної зони, середньої третини часточки та перипортальних полів була зернистою, а в окремих полях зору – просвітленою, спустошеною (рис. 2). Переважна більшість гепатоцитів

містили ядра. Контури клітин дещо змінювались, структура гепатоцитів була різною. Ядра містили переважно усі клітини, проте величина ядер також була різною у всіх групах клітин.

Портальні тракти розширювались в основному за рахунок розширення і повнокрів'я судин та незначного розширення жовчних протоків. Жовчні пігменти у їх просвітах були відсутніми (рис. 3). Периваскулярний набряк не спостерігався. Лімфогістіоцитарна інфільтрація була помірною.

Нами виявлено, що структура печінки у тварин з ГПП на 3-тю добу експерименту зазнала ряду змін. Структура печінкової часточки була збереженою частково. Центральні вени добре візуалізувались, дещо розширювались та містили невелику кількість еритроцитів (рис. 4, 5). Синусоїди контурувались лише навколо центральних вен, у їхніх просвітах виявлялась незначна кількість макрофагів та поодинокі еритроцити (див. рис. 5). У тварин із змодельованим ГПП на тлі ЦД балкова організація гепатоцитів була порушеною по всій величині часточки. Цитоплазма клітин централобулярної зони, середньої третини часточки та перипортальних полів була зернистою, а в окремих полях зору – просвітленою, спустошеною (рис. 6, 7). Спостерігались внутрішньоклітинні холестази (див. рис. 7). Переважна більшість гепатоцитів містили ядра, хоч траплялись і

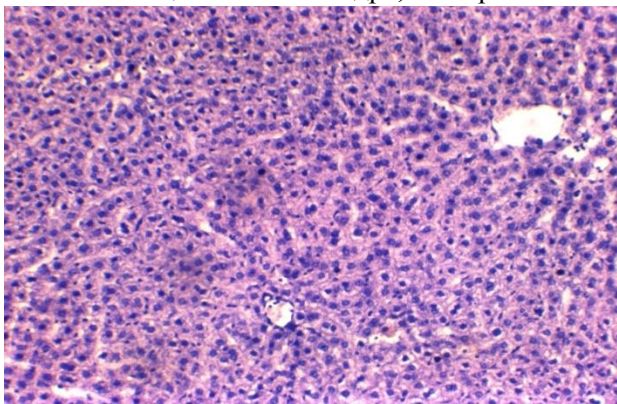


Рис. 1. Гістологічна структура печінки тварини при ГПП на 1 добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

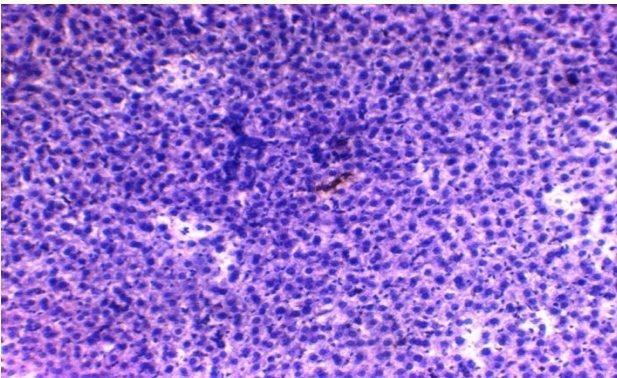


Рис. 2. Гістологічна структура печінки тварини при ГПП із ЦД на 1-шу добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

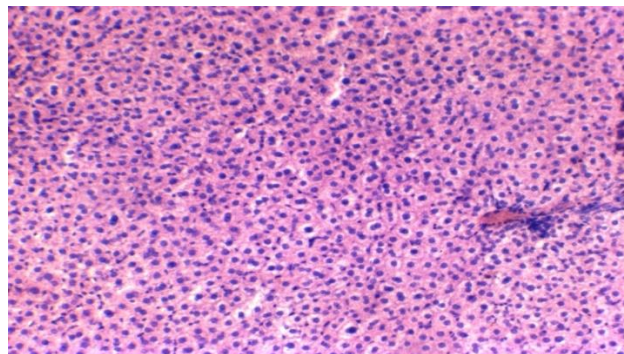


Рис. 3. Гістологічна структура печінки тварини при ГПП із ЦД на 1-шу добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

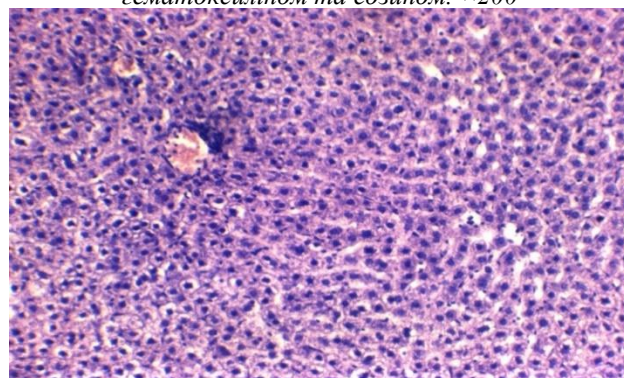


Рис. 4. Гістологічна структура печінки тварини при ГПП на 3-тю добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

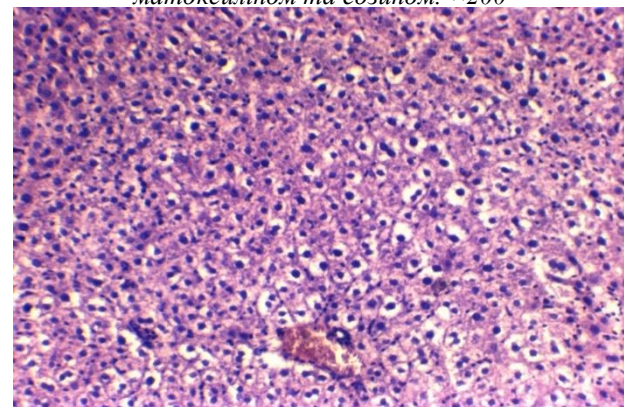


Рис. 5. Гістологічна структура печінки тварини при ГПП на 3-тю добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

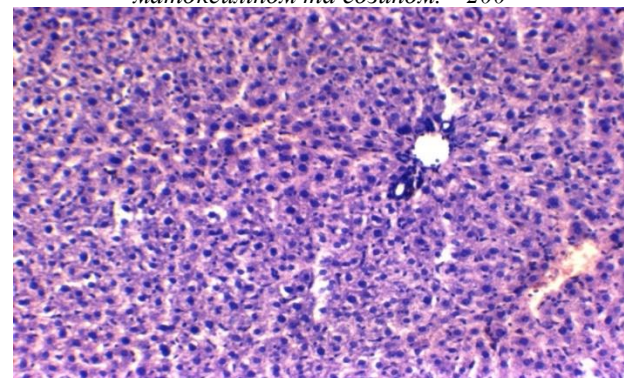


Рис. 6. Гістологічна структура печінки тварини при ГПП поєднано із ЦД на 3-тю добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

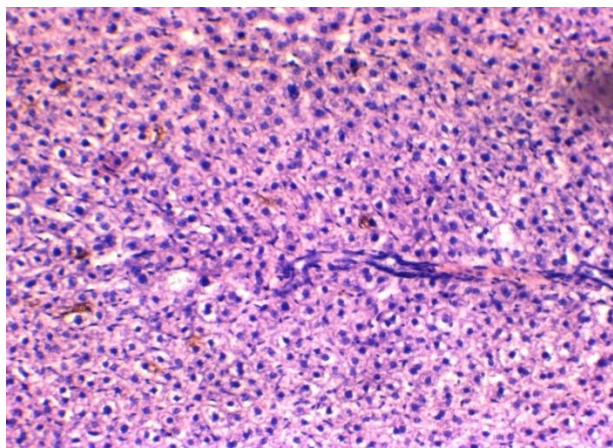


Рис. 7. Гістологічна структура печінки тварини при ГПП поєднано із ЦД на 3-тю добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

безядерні гепатоцити. Контури клітин різко змінювались, структура гепатоцитів також була різною, що відповідає дистрофічно-некротичним змінам.

Портальні тракти розширювались в основному за рахунок розширення та повнокрів'я судин та незначного розширення жовчних протоків. Жовчні пігменти у їх просвітах були відсутніми (див. рис. 6). Периваскулярний набряк не спостерігався. Лімфогістіоцитарна інфільтрація була помірною.

При дослідженні тканини печінки тварин із ГПП на 7-мудобу експерименту нами виявлено такі морфологічні зміни. Структура печінкової часточки була порушеною. Центральні вени добре візуалізувались, незначно розширювались та містили велику кількість еритроцитів (рис. 8).

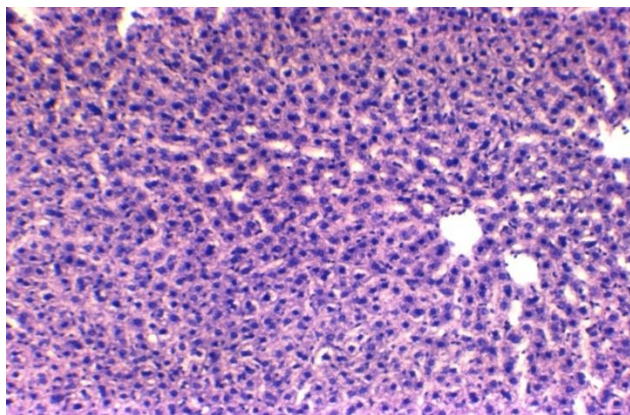


Рис. 8. Гістологічна структура печінки тварини при ГПП на 7-му добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

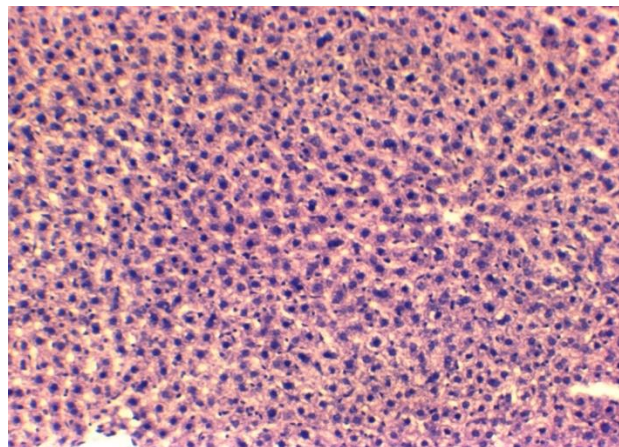


Рис. 9. Гістологічна структура печінки тварини при ГПП поєднано із ЦД на 7-му добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Синусоїди не візуалізувались в переважній більшості полів зору, часом виявлялись лише центролобулярно. Балкова організація гепатоцитів була порушеною по всій величині часточки. У тварин з ГПП на тлі ЦД цитоплазма клітин центролобулярної зони, середньої третини часточки та перипортальних полів мала зернисту структуру, а в більшості гепатоцитів просвітленою та спустошеною (рис. 9). Переважна більшість гепатоцитів містили ядра. В окремих клітинах на фоні деструктивних змін цитоплазми ядра були із ознаками каріопікнозу та каріолізису, що засвідчує про наявність дистрофічно-некротичних проявів. Контури клітин змінювались, міжклітинні зв'язки в переважній більшості клітин розривались.

Висновок. У тварин із ГПП на тлі ЦД порівняно із групою тварин, яким моделювали ГПП, виникали більш виражені порушення часточкової структури з розширенням центральних вен, лімфогістіоцитарною інфільтрацією перипортальних трактів, розширенням синусоїдів, дистрофічно-зміненими та некротизованими гепатоцитами центролобулярної зони часточки. У тварин із ГПП відзначаються ознаки дезорганізації структури печінкової часточки, що виявлялося у посиленні інфільтрації, розширенні жовчних капілярів.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним вважаємо вивчення специфічних морфологічних змін в інших тканинах мішенях, які б дали змогу більш чітко уявляти патоморфологічні зрушення при перитоніті за умови супутнього цукрового діабету.

Список використаної літератури

1. Дзюбановський ІЯ, Мігенько БО. Синдром поліорганної недостатності та його корекція у хворих на гострий поширений перитоніт. *Український Журнал Хірургії*. 2009;2:56-9.
2. Papanas N, Tziakas D, Chalikias G, et al. Gliclazide treatment lowers serum ICAM-1 levels in poorly controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes & metabolism*. 2016;32(4):344-9.
3. Білик П. Гострий перитоніт як ускладнення гострого апендициту. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2016;1:187-9.

4. Гринчук ФВ. Патогенетичні, клінічні і тактичні особливості при перитоніті та поєднаній патології. Харківська хірургічна школа. 2014;6:47-9.
5. Spirt MJ. Complicated intra-abdominal infections: a focus on appendicitis and diverticulitis. *Postgrad Med.* 2010;122(1):39-51.
6. Kimura W, Mizutani M, Fuse A. Problems and therapeutic strategy for emergency operation of the abdomen in the aged. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi.* 2014;41(6):660-5.
7. Al-Malki AL. Oat attenuation of hyperglycemia-induced retinal oxidative stress and NF- κ B activation in streptozotocin-induced diabetic rats (Electronic resource). *Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume.* 2013.
8. Лазаренко ВА, Липатов ВА, Блинков ЮЮ, Скороков ДВ. Экспериментальная модель распространенного калового перитонита. *Человек и его здоровье.* 2008;4:128-32.

References

1. Dzyubanovskyi IYa, Mihenکو BO. Syndrom poliorhannoi nedostatnosti ta yoho korektsiia u khvorykh na hostryi poshyrenyi perytonit [The syndrome of multiple organ failure and its correction in patients with acute common peritonitis]. *Ukrainian Journal of Surgery.* 2009;2:56-9 (in Ukrainian).
2. Papanas N, Tziakas D, Chalikias G, Floros D, Trypsianis G, Papadopoulou E, et al. Gliclazide treatment lowers serum ICAM-1 levels in poorly controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2006 Sep;32(4):344-9.
3. Bilyk II. Hostryi perytonit yak uskladnennia hostroho apendytsytu [Acute peritonitis as a complication of acute appendicitis]. *Clinical and Experimental Pathology.* 2016;1:187-9. (in Ukrainian).
4. Hrynychuk FV. Patohenetychni, klinichni i taktychni osoblyvosti pry perytoniti ta poiednannii patolohii [Pathogenetic, clinical and tactical features in peritonitis and combined pathology]. *Kharkiv Surgical School.* 2014;6:47-9. (in Ukrainian).
5. Spirt MJ. Complicated intra-abdominal infections: a focus on appendicitis and diverticulitis. *Postgrad Med.* 2010 Jan;122(1):39-51. doi: 10.3810/pgm.2010.01.2098.
6. Kimura W, Mizutani M, Fuse A. [Problems and therapeutic strategy for emergency operation of the abdomen in the aged]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 2004 Nov;41(6):660-5. (in Japanese).
7. Al-Malki AL. Oat attenuation of hyperglycemia-induced retinal oxidative stress and NF- κ B activation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine [Internet].* 2012 Dec [cited 2019 Jan 5];Volume 2013:8 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/983923>
8. Lazarenko VA, Lipatov VA, Blinkov YuYu, Skorikov DV. Eksperimental'naya model' rasprostranennogo kalovogo peritonita [Experimental model of diffuse fecal peritonitis]. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health".* 2008;4:128-32. (in Russian).

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Резюме. Актуальной остается нерешенная проблема диагностики и лечения больных с острым распространенным перитонитом на фоне сахарного диабета, которая является следствием недостаточного изучения морфофункциональных изменений в данной коморбидной патологии. Исследовать морфологические изменения в печени подопытных животных при смоделированном остром распространенном перитоните на фоне сахарного диабета по сравнению с животными с экспериментальным острым распространенным перитонитом. В работе использовали 56 белых крыс. Сахарный диабет моделировали путем внутрибрюшинного введения стрептозотоцина фирмы «Sigma» из расчета 7 мг на 100 г массы животного, острый распространенный перитонит – введением 0,5 мл 10 % профильтрованной каловой суспензии в брюшную полость исследуемых животных. Исследовали ткань печени на 1, 3, 7 сутки от начала моделирования перитонита. Установлено, что при остром распространенном перитоните на фоне сахарного диабета в большей степени выражены морфофункциональные нарушения по сравнению с группой животных с смоделированным острым перитонитом. У животных с острым распространенным перитонитом отмечаются признаки ухудшения структуры печеночной дольки, что проявлялось в усилении инфильтрации, расширении желчных капилляров. В группе животных с острым распространенным перитонитом на фоне сахарного диабета балочная организация гепатоцитов была нарушенной по всей величине частицы. Цитоплазма клеток как центрлобулярной зоны, так и средней трети дольки и перипортальных полей была зернистой, а в отдельных полях зрения – просветленной и опустошенной. Наблюдались внутриклеточные холестазы. Подавляющее большинство гепатоцитов содержали ядра, хотя встречались и безъядерные гепатоциты. Контуры клеток резко менялись, структура гепатоцитов также была разной, что соответствовало дистрофически-некротическим изменениям. У животных с острым распространенным перитонитом на фоне сахарного диабета по сравнению с группой животных, которым моделировали острый перитонит, возникали более выраженные наруше-

ния дольчатой структуры с расширением центральных вен, лимфогистиоцитарным инфильтрацией перипортальных трактов, расширением синусоидов, дистрофически измененными и некротизированными гепатоцитами централобулярной зоны дольки.

Ключевые слова: острый распространенный перитонит, сахарный диабет морфологические изменения печени.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER IN EXPERIMENTAL PERITONITIS AGAINST A BACKGROUND OF DIABETES MELLITUS

Abstract. The problem of diagnosis and treatment of patients with acute general peritonitis with a background of diabetes remains unresolved, which is the result of inadequate study of morphological and functional changes in this comorbid pathology. The aim of the study is to investigate the morphological changes in the liver of experimental animals in a simulated acute general peritonitis on the background of diabetes mellitus compared with animals with experimental acute peritonitis. 56 white rats were used in this work. Diabetes mellitus was modeled by intraperitoneal injection of streptozotocin from the firm «Sigma» at a rate of 7 mg per 100 g of animal weight, acute peritonitis – by administering 0.5 ml of 10 % captured fecal suspension to the abdominal cavity of the animals under study. The liver tissue was studied 1, 3, 7 days from the beginning of the peritonitis modeling. It has been proved that in acute general peritonitis, morphological and functional disorders are more pronounced on the background of diabetes mellitus in comparison with the group of animals with the simulated acute peritonitis. In animals with acute widespread peritonitis, signs of deterioration of the structure of the liver lobe are observed, which was manifested in the increase of infiltration, the expansion of biliary capillaries. In the group of animals with acute general peritonitis, on the background of diabetes mellitus, the hepatocyte organization was affected by the size of the lobules. Cell cytoplasm as a centrolobular zone, and the middle third of the lobe and peripartal fields was granular, and in some fields of vision – cleared and devastated. Observed intracellular cholestasis. The vast majority of hepatocytes contained nuclei, although there were nuclear-free hepatocytes. Cell contours changed dramatically, the structure of hepatocytes was also different, which corresponded to dystrophic-necrotic changes. In animals with acute peritonitis on the background of diabetes mellitus compared with the group of animals, which were modeled acute peritonitis, there were large violations of the lumbar structure with the expansion of central veins, lympho-histiocytic infiltration of periportal paths, the expansion of sinusoids, dystrophically-altered and necrotized hepatocytes of the lumen of the centrolobular zone.

Key words: acute general peritonitis, diabetes mellitus, morphological changes in the liver.

Відомості про авторів:

Дзюбановський Ігор Якович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургії Навчально-наукового інституту післядипломної освіти ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»;

Вервега Богдана Михайлівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;

Підручна Світлана Романівна – доктор медичних наук, завідувач кафедри медичної біохімії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»;

Мельник Наталія Анатоліївна – кандидат медичних наук, асистент кафедри загальної гігієни та екології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».

Information about the authors:

Dziubanovskyi Ihor Ya. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Surgery Institute of Postgraduate Education by I. Horbachevsky Ternopil State Medical University;

Verveha Bohdana M. – Candidate of Medical Sciences, Assistant of Professor of Department of Pathological Physiology of Danylo Halytsky Lviv National University;

Pidruchna Svitlana R. – Doctor of Medical Sciences, Head of Department of Medical Biochemistry by I. Horbachevsky Ternopil State Medical University;

Melnyk Natalya A. – Candidate of Medical Sciences, Assistant of Department of General Hygiene and Ecology by I. Horbachevsky Ternopil State Medical University.

Надійшла 17.12.2018 р.

Рецензент – проф. Польовий В.П. (Чернівці)