

УДК: 616.311.2-002.4-07-08:612.015.11

DOI: 10.33295/1992-576X-2020-4-13

Ю.Х. Кільмухаметова, В.М. Батіг, Н.В. Табачнюк, І.І. Дрозда, Т.А. Глущенко

Вільнорадикальна активність та показники антиоксидантного захисту крові на тлі та без використання комплексу антиоксидантних препаратів

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

Актуальність дослідження. Захворювання пародонта є одними з найпоширеніших стоматологічних захворювань. У даній статті висвітлено результати дослідження показників крові у тварин, в яких було змодельовано виразково-некротичний гінгівіт, та їх порівняли із тваринами, які за однакових умов отримували місцеве лікування вказаної патології розробленим комплексом антиоксидантних препаратів.

Мета дослідження – проаналізувати характер змін стану антиоксидантно-прооксидантної системи впродовж патологічного процесу без та на тлі лікування та дослідити їх вплив на кількісні та функціональні показники маркерів інтенсивності запального процесу.

Матеріали та методи. Дослідження проводились на 18-ти кроликах. Модель виразково-некротичного гінгівіту отримували у тварин шляхом хімічного опіку. Дослідні препарати в орієнтовній дозі 200 мг наносили на пошкоджену ділянку ясен два рази на добу через 2 год. після годування тварин. Досліджувався характер перебігу експериментального виразково-некротичного гінгівіту на 3, 5, 7 та 10-ту добу процесу загоєння.

Результати та їх обговорення. Максимальне зростання концентрації МДА у крові тварин дослідної групи було відмічено на першому строку спостереження. У наступні два строки в цій групі відмічено стрімке зменшення вмісту МДА. За своїм характером динаміка АПІ у тварин дослідної групи тварин, які отримували згідно з умовами експерименту відповідне місцеве лікування розробленим комплексом, помітно відрізнялась від динаміки, виявленої в контролі. На закінчення експерименту (10-та доба) дані АПІ абсолютно співпадали з даними, типовими для неушкоджених тварин.

Висновки. Місцеве застосування розробленого комплексу знижує вміст продуктів ліпопероксидації, зокрема концентрації МДА, що дозволяє уникнути перенапруження та виснаження систем антиоксидантного захисту, унаслідок чого вже на третю добу відмічено зміщення балансу в антиоксидантному напрямку та його нормалізацію на 7-му добу.

Ключові слова: виразково-некротичний гінгівіт, експериментальні тварини, ПОЛ, МДА.

Актуальність

Захворювання пародонта є одними з найпоширеніших стоматологічних захворювань. Це пояснюється великою кількістю факторів, які можуть їх викликати. Проблема захворювань пародонта є дуже актуальною, адже більше 60 % населення України віком від 40 років страждають на ті чи інші хвороби пародонта, у людей старшого віку цей показник досягає 100 % [1, 2, 3, 4]. Хвороби пародонта часто виникають на тлі супутніх захворювань – порушеннях травлення, обміну речовин, серцево-судинних та ендокринних захворювань, сенсibiliзації та інфікуванні організму. Крім того, однією з важливих причин виникнення хвороб пародонта вважається патогенна мікрофлора. У ротовій порожнині людини постійно перситує до 400 штамів мікроорганізмів, серед них *S. mutans*, *S. sanguis*, штами *Lactobacillus*, *Actinomyces viscosus*, *S. Salivarius*, *Actinomyces naeslundii* та інші. Але тільки 8 % з них вважаються умовно-патогенними [5, 6, 7].

У даній статті висвітлено результати дослідження показників крові у тварин, в яких було змодельовано виразково-некротичний гінгівіт, та їх порівняли із тваринами, які за однакових умов отримували місцеве лікування вказаної патології розробленим комплексом антиоксидантних препаратів. Відповідно до завдань роботи було проаналізовано характер змін стану антиоксидантно-прооксидантної системи впродовж патологічного процесу без та на тлі лікування та досліджено їх вплив на кількісні та функціональні показники маркерів інтенсивності запального процесу.

Матеріали та методи

Експериментальні дослідження проводились на базі віварію Львівського державного науково-дослідного інституту ветеринарних препаратів і кормових добавок. У ході виконання науково-дослідної роботи експериментальні дослідження проводились на 18-ти кроликах-самцях масою 2–2,5 кг. Експериментальну

модель виразково-некротичного гінгівіту отримували у тварин шляхом хімічного опіку.

Згідно з умовами досліджу, усі тварини були поділені на три групи:

- 1) інтактні тварини (6 кроликів);
- 2) контрольна група – тваринам указаної групи лікування не проводили, виразково-некротичний процес на слизовій оболонці альвеолярного паростка верхньої щелепи загоювався самостійно (6 кроликів);
- 3) дослідна група – у цих тварин, починаючи із дня моделювання виразково-некротичного гінгівіту, упродовж усього строку спостереження проводилося локальне лікування комплексом антиоксидантних препаратів (мазь «Тіотриазолін», мазь «Цинкова» та біглюконат хлоргексидину) (6 кроликів).

Дослідні препарати в орієнтовній дозі 200 мг наносили на пошкоджену ділянку ясен два рази на добу через 2 год. після годування тварин. Для фіксації препаратів на поверхні рани використовували розтоплений парафін.

Дослідження на лабораторних тваринах проводилися при дотриманні принципів біоетики у відповідності з положенням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЄС (1986), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001). Комісією з питань біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 2 від 23 лютого 2009 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Результати та їх обговорення

Динаміка концентрації малонового діальдегіду як показника інтенсивності ПОЛ у піддослідних тварин. Поглиблене вивчення патогенезу виразково-некротичного гінгівіту вказало на посилення реакцій вільнорадикального окислення органічних структур, яке відіграє універсальну роль у розширенні зони пошкодження шляхом так званої «вторинної альтерації» та персистенції патологічного процесу. Одним з

несприятливих наслідків перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) унаслідок обумовленого вільними радикалами розриву поліненасичених жирних кислот вважається утворення малонового діальдегіду (МДА). За його участі як «зшиваючого» агента утворюються шифрові луги з аміногрупами білків, унаслідок чого виникають нерозчинні ліпідо-протеїнові комплекси (ліпофусцини) та порушується бар'єрна й матрична функція клітинних мембран [9, 8].

Концентрація МДА в сироватці крові відбиває активність процесів ПОЛ в організмі і служить показником величини ендогенної інтоксикації. Як правило, його високий вміст відповідає важкому ступеню перебігу захворювання. Так, підвищений вміст МДА в сироватці крові виявляють при інфаркті міокарду, гострій дихальній і печінковій недостатності, гострому запальному процесі та сепсисі, черепно-мозковій травмах та інших захворюваннях. Саме тому МДА вважають об'єктивним маркером інтенсивності процесів ПОЛ і досліджують при вивченні механізмів розвитку різноманітних патологічних процесів і розробці методів їх корекції [10, 11].

Ураховуючи вказане вище, метою досліджень стало дослідження зміни величини концентрації МДА у крові піддослідних тварин з експериментальним виразково-некротичним гінгівітом та можливостей впливу на їх перебіг розробленим комплексом антиоксидантних препаратів нанесених у вигляді пародонтальної пов'язки.

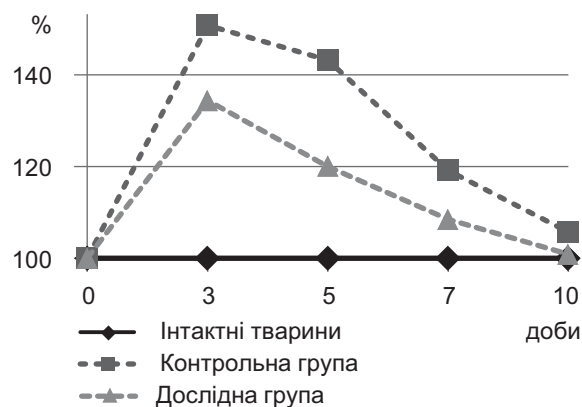


Рис. 1. Відсоткове співвідношення показника МДА у крові тварин різних експериментальних груп до показника інтактних.

Таблиця 1

Концентрація малонового діальдегіду у крові піддослідних тварин без та на тлі лікування ($M \pm m$, $n = 6$)

Групи	Строки спостереження; отримані результати, мкмоль/л				
	Інтактні тварини	3-я доба	5-а доба	7-а доба	10-та доба
К	3,64±0,10	5,58±0,16 $p_1 < 0,001$	5,33±0,15 $p_1 < 0,001$	4,40±0,13 $p_1 < 0,001$	3,88±0,17 $p_1 = 0,216$
Д	3,64±0,10	4,98±0,19 $p_1 < 0,001, p_2 = 0,040$	4,43±0,15 $p_1 < 0,001, p_2 = 0,002$	3,97±0,14 $p_1 = 0,078, p_2 = 0,037$	3,72±0,11 $p_1 = 0,636, p_2 = 0,441$

Примітки: 1) p_1 – достовірність щодо інтактних тварин; 2) p_2 – достовірність щодо контрольної групи тварин.

Значення АПІ крові піддослідних тварин в динаміці розвитку виразково-некротичного гінгівіту ($M \pm m$, $n = 6$)

Групи	Строки спостереження; отримані результати, од.				
	Інтактні тварини	3-я доба	5-а доба	7-а доба	10-та доба
К	4,57±0,03	3,83±0,04 $p_1 < 0,001$	4,32±0,05 $p_1 < 0,001$	5,04±0,09 $p_1 < 0,001$	4,71±0,15 $p_1 = 0,228$
Д	4,57±0,03	4,91±0,13 $p_1 = 0,004, p_2 < 0,001$	4,80±0,13 $p_1 = 0,006, p_2 < 0,001$	4,65±0,10 $p_1 = 0,327, p_2 = 0,018$	4,57±0,03 $p_1 = 1, p_2 = 0,388$

Примітки: 1) p_1 – достовірність щодо інтактних тварин; 2) p_2 – достовірність щодо контрольної групи тварин.

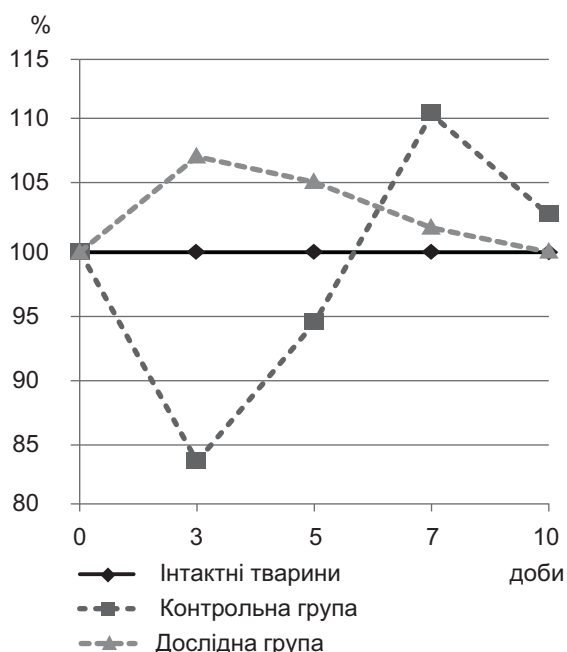


Рис. 2. Відсоткове співвідношення показників АПІ крові тварин різних експериментальних груп з показником інтактних.

Отримані кількісні результати представлено у таблиці 1 та у графічному зображенні на рисунку 1.

Як можна зауважити, характер зміни величини концентрації МДА в обох піддослідних групах тварин був однаковим, проте різнився за своєю величиною зростання та швидкістю нормалізації. У тварин нелікованої контрольної групи на 3-тю добу відмічено максимальне зростання концентрації МДА, що достовірно на 51,21 % ($p < 0,001$) переважало аналогічну величину в інтактних тварин. У подальшому визначалося поступове зменшення досліджуваної величини, проте на 5 та 7-у добу її значення все ще достовірно відрізнялось від рівня інтактних тварин та переважало її відповідно на 44,44 % ($p < 0,001$) та 119,24 % ($p < 0,001$). Слід відмітити незначну різницю між 3 та 5-ю добою та значно інтенсивніше падіння у проміжку між 5 та 7-ю добою. На закінчення спостереження величина концентрації МДА у контрольній групі достовірно відрізнялась від її значення в інтактних тварин та становила 105,14 % при $p = 0,216$.

Максимальне зростання концентрації МДА у крові тварин дослідної групи також було відмічено на першому строку спостереження, коли її величина на 34,95 % ($p < 0,001$) перевищувала дані інтактних тварин. У наступні два строки у цій групі відмічено стрімке зменшення вмісту МДА: коли на 5-ту добу його значення ще достовірно переважало інтактний рівень на 20,05 % ($p < 0,001$), то на 7-му – лише на 7,98 % при $p = 0,078$, що вказувало на недостовірну у статистичному відношенні різницю даних. На закінчення експерименту його концентрація практично не відрізнялась від інтактних тварин та склала 100,81 % їх значення при $p = 0,636$.

Антиоксидантно-прооксидантний баланс у динаміці розвитку виразково-некротичного гінгівіту. За фізіологічних умов процеси вільнорадикального утворення відбуваються перманентно та під контролем багатоступеневої системи антиоксидантного захисту. Унаслідок цього у тканинах формується сталий антиоксидантно-прооксидантний баланс. Для його комплексної характеристики в науковій літературі досить часто використовують такий інтегральний показник, як антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ), який визначається шляхом відношення активності антиоксидантного ферменту каталази до кількості вторинних продуктів ліпопероксидації – малонового діальдегіду [12, 13, 14].

З метою визначення порушень вказаного балансу та встановлення їх причин (активації чи пригнічення як однієї, так і антагоністичної до неї системи) та використовуючи показники, отримані при попередньо описаних дослідженнях, було підраховано значення АПІ для кожної групи піддослідних тварин у всі строки спостереження, які подано в таблиці 2 та на рисунку 2.

У тварин контрольної групи на початку дослідження (3-тя доба) відмічали різке достовірне зменшення значення АПІ з падінням до 83,81 % ($p < 0,001$) рівня інтактних тварин. На наступному строку (5-та доба) його величина зросла та складала вже 94,52 % ($p < 0,001$) до інтактного рівня. Зсув в сторону антиоксидантної системи було виявлено на 7-му добу, і він становив 110,28 % ($p < 0,001$) до показника здорових тварин. Після цього було відмічено тенденцію до нормалізації та падіння значення досліджуваного індексу до 103,06 % при $p = 0,228$ на 10-ту добу експерименту.

За своїм характером динаміка АПІ у тварин дослідної групи тварин, яка отримувала згідно з умовами експерименту відповідне місцеве лікування розробленим комплексом, помітно відрізнялась від динаміки, виявленої в контролі. Уже на 3-ю добу спостерігали достовірне зростання значення цього показника до 107,44 % ($p < 0,001$) рівня інтактних тварин. У всі наступні строки визначалось поступове зменшення величини АПІ. Якщо на 5-ту добу його значення дорівнювало 105,03 % з достовірною різницею з фізіологічним рівнем при $p = 0,006$, то вже на 7-у добу ця різниця була у статистичному розумінні недостовірною, а сама величина складала 101,75 % ($p = 0,327$) рівня інтактних тварин. На закінчення експерименту (10-та доба) дані АПІ абсолютно співпадали з даними, типовими для неушкоджених тварин (див. табл. 2 та рис. 2).

Таким чином, можна констатувати про помітний дисбаланс в організмі із зсувом в прооксидантному напрямку на початкових етапах розвитку виразково-некротичного гінгівіту, що обумовлено інтенсивним утворенням вільнорадикальних сполук та активацією процесів ліпопероксидації і пригніченням активності антиоксидантної системи захисту. Ознаки нормалізації відмічаються лише на 10-ту добу перебігу патологічного процесу. Місцеве лікування розробленою

маззю КС дозволяє знизити рівень ПОЛ у пошкоджених тканинах, відповідно, зменшити навантаження на систему АО захисту та уникнути її перенавантаження. Унаслідок цього вдається добитися фізіологічного балансу цих двох систем вже 7-му добу перебігу захворювання.

Висновки

При експериментальному виразково-некротичному гінгівіті спостерігається активація процесів ПОЛ зі зростанням на 3-тю добу концентрації у крові її вторинних продуктів у 1,53 разу і внаслідок цього напруження, пригнічення активності ферментативної ланки антиоксидантного захисту. Як результат, в організмі виникає дисбаланс зі зміщенням у прооксидантну сторону, який триває до 5-ї доби з поступовим зміщенням в антиоксидантному напрямку, що зберігається до 10-ї доби спостереження.

Місцеве застосування розробленого комплексу знижує вміст продуктів ліпопероксидації, зокрема концентрації МДА, що дозволяє уникнути перенапруження та виснаження систем антиоксидантного захисту, унаслідок чого вже на 3-тю добу відмічено зміщення балансу в антиоксидантному напрямку та його нормалізацію на 7-му добу.

ПОСИЛАННЯ

1. Abdul Hafar, Éntony R. Zapalennya, zakhvoryuvannya parodontu ta zdorov'ya orhanizmu. [Inflammation, periodontal disease and body health]. *Sovremennaya stomatolohiya*. 2005; 3: 61–4 (in Ukrainian)
2. Grigor'yan AS, Grudyanov AI, Ryabukhina NA i dr. Bolezni parodonta. Patogenez, diagnostika, lecheniye rukovodstvo dlya vrachey. *Meditsinskoye informatsionnoye agentsvo*. 2004; 63–90 (in Russian)
3. Danilevskiy NF, Borisenko AV. Zabolevaniya parodonta. K.: Zdorov'ye, 2000; 464 (in Ukrainian)
4. Bandrivs'kii YuL, Bandrivs'ka NN, Avdyeyev OV. Vzayemozv'yazok zakhvoryuvan' parodontu iz somatichnoy patolohiyeyu. [Relationship between periodontal disease and somatic pathology]. *Halyts'kii likars'ky visnyk*. 2008; 15 (3): 95–6 (in Ukrainian)
5. Biloklyts'ka HF, Tiliuzova NA, Perova HI. Znachennya lokal'nykh ta systemnykh porushen' antyoksydantnoho homeostazu v rozvytku dystrofichno-zapal'nykh zakhvoryuvan' parodontu: materialy II (IX) z'yizdu Asotsiatsiyi stomatolohiv Ukrayiny. 2004; 195–6 (in Ukrainian)
6. Veysgeym LD, Lyumkis YeV. Sostoyaniye voprosa o vliyani somaticheskikh zabolevaniy na kliniku i lecheniye parodontitov. [The state of the question of the influence of somatic diseases on the clinic and treatment of periodontitis]. *Novoye v stomatologii*. 2004; 6 (122):75–7 (in Russian)
7. Barannikova IA. Osobnosti klinicheskogo proyavleniya i techeniya zabolevaniy parodonta u bol'nykh khronicheskim nefritom. [Features of the clinical manifestation and course of periodontal disease in patients with chronic nephritis]. *Stomatologiya*. 1978; 57 (2): 20–5 (in Russian)
8. Reheda MS, Boychuk TS, Bondarenko Yul, Reheda MM. Inflammation – a typical pathological process. *Vyd.druhe, dop. ta perer*. Lviv. 2013; 148 (in Ukrainian)
9. Bodnarchuk NO, Mandzynets' SM, Petruk LI, Sanahurs'kyy DI. Vmest pervynykh i vtorynykh produktiv lipoperoksydatsiyi u zarodkakh v'yuna za diyii flurenizydu. [The content of primary and secondary products of lipoperoxidation in lobster embryos under the action of flureniside]. *Biol. Stud*. 2016; 10(1); 53–60. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.30970/sbi.1001.444>
10. Merlyev DI. The role of morpho-functional changes in the kidneys in the pathogenesis of early manifestations of cranioskeletal trauma. [dissertation]. Ternopil. 2015 (in Ukrainian)
11. Otchych OO. Prooxidant-antioxidant balance with the combined use of chemo-laser-ozone therapy in the blood of patients with pulmonary tuberculosis. [dissertation]. Lviv. 2017 (in Ukrainian)
12. Markov AV, Labush luZ, Dvulit IP, Levitsky AP. Vplyv oral'nykh aplikatsiy peroksydnoy sonyashnykovoy oliyi na stan tkanyh rotovoyi porozhnyy shchuriv. [Influence of oral applications of peroxide of sunflower oil in the condition of the tissues of the oral cavity of rats] (in Ukrainian). *Visnyk stomatolohiyi*. 2019; 1 (31): 14–8 (in Ukrainian)
13. Dovbnaya ZhA, Romanenko IG, Golovskaya GG, Poleschuk OYu, Dovbnaya W. Otsenka effektivnosti primeneniya efirnykh masel v sochetanii s bentonitovoy glinoy dlya lecheniya legkoy stepeni tyazhesti khronicheskogo kataral'nogo gingivita u detey pubertatnogo vozrasta. [Estimation of efficiency of application of essential oils in combination with bentonite clay for treatment of mild degree of chronic catarrhal gingivitis in children of pubertal age]. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal*. 2016; 3: 16–9 (in Russian)
14. Khlystun NL. Patohenetichne obgruntuвання kombinovanoho zastosuvannya hialuronovoyi kysloty ta kvartsetynu v kompleksnomu likuvanni khronichnogo kataral'nogo gingivitu (eksperymental'ne ta klinichne doslidzhennya). [Pathogenetic rationale for the combined application of hyaluronic acid and quartzetin in the complex treatment of chronic catharal gingivitis (experimental and clinical study)]. [dissertation]. Kharkiv. 2015 (in Ukrainian).

Свободно радикальная активность и показатели антиоксидантной защиты крови на фоне и без использования комплекса антиоксидантных препаратов

Ю.Х. Кільмухаметова, В.М. Батиг, Н.В. Табачнюк, И.И. Дрозда, Т.А. Глуценко

Актуальность исследования. Заболевания пародонта являются одними из самых распространенных стоматологических заболеваний. В данной статье освещены результаты исследования показателей крови у животных, у которых был смоделирован язвенно-некротический гингивит, и их сравнили с животными, которые при одинаковых условиях получали местное лечение данной патологии разработанным комплексом антиоксидантных препаратов.

Цель исследования – проанализировать характер изменений состояния антиоксидантно-прооксидантной системы в течение патологического процесса без и на фоне лечения, и исследовать их влияние на количественные и функциональные показатели маркеров интенсивности воспалительного процесса.

Материалы и методы. Исследования проводились на 18-ти кроликах. Модель язвенно-некротического гингивита получали у животных путем химического ожога. Комплекс препаратов в ориентировочной дозе 200 мг наносили на поврежденный участок десны два раза в сутки через 2 часа после кормления животных. Исследовался характер течения экспериментального язвенно-некротического гингивита на 3, 5, 7 и 10-е сутки процесса заживления.

Результаты и их обсуждение. Максимальный рост концентрации МДА в крови животных опытной группы был отмечен в первом сроке наблюдения. В последующие два срока в этой группе отмечено стремительное уменьшение содержания МДА. По своему характеру динамика АПИ у животных опытной группы животных, которые получали согласно условиям эксперимента соответствующее местное лечение разработанным комплексом, заметно отличалась от динамики, обнаруженной в контроле. В заключение эксперимента (10-е сутки) данные АПИ абсолютно совпадали с данными, типичными для неповрежденных животных.

Выводы. Местное применение разработанного комплекса снижает содержание продуктов липопероксидации, в частности концентрации МДА, что позволяет избежать перенапряжения и истощения систем антиоксидантной защиты, в результате чего уже на 3-и сутки отмечено смещение баланса в антиоксидантной направленности и его нормализацию на 7-е сутки.

Ключевые слова: язвенно-некротический гингивит, экспериментальные животные, ПОЛ, МДА.

Free radical activity and indicators of antioxidant protection of the blood with and without the use of a complex of antioxidant drugs

Yu. Kilmukhametova, V. Batig, N. Tabachnyuk, I. Drozda, T. Glushchenko

Topicality. Periodontal diseases are among the most common dental diseases. This article highlights the results of a study of blood parameters in animals that underwent the simulation of ulcerative necrotic gingivitis and compared them with animals that under the same conditions received local treatment of this pathology with a developed complex of antioxidant drugs.

The aim of the study was to analyze the nature of changes in the state of the antioxidant-prooxidant system during the pathological process without and on the background of treatment, and investigated their impact on quantitative and functional indicators of markers of inflammatory intensity.

Materials and methods. The study was conducted on 18 rabbits. The model of ulcerous-necrotic gingivitis was obtained in animals by chemical burns. Experimental preparations were applied to the damaged gum area 2 times a day in 2 hours after feeding the animals at an approximate dose of 200 mg. The nature of the course of experimental ulcerous-necrotic gingivitis was investigated on the 3, 5, 7 and 10-th days of the healing process.

Results and discussion. The maximum increase in the concentration of MDA in the blood of animals of the experimental group was observed in the first observation period. In the next two terms in this group there was a rapid decrease in the content of MDA. By its nature, the dynamics of API in animals of the experimental group of animals, which received according to the conditions of the experiment, the appropriate local treatment with the developed complex, differed markedly from the dynamics found in the control. At the end of the experiment (the 10-th day), the API data completely coincided with the data same as of intact animals.

Conclusions. Topical application of the developed complex reduces the content of lipoperoxidation products, in particular the concentration of MDA, which avoids overexertion and depletion of antioxidant defense systems, resulting in a shift of balance in the antioxidant direction and its normalization on the 7th day.

Key words: ulcerative-necrotic gingivitis, experimental animals, API, MDA.

Ю.Х. Кільмухаметова – асистент кафедри терапевтичної стоматології

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

В.М. Батиг – канд. мед. наук, доцент, завідувач кафедри терапевтичної стоматології

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

Н.В. Табачнюк – канд. мед. наук, асистент кафедри терапевтичної стоматології

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

И.И. Дрозда – асистент кафедри терапевтичної стоматології

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

Т.А. Глуценко – аспірант кафедри терапевтичної стоматології

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»