

Рівень гомоцистеїну плазми крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу / В.Ф. Орловський, Н. Г. Кучма, О. В. Орловський, Н. О. Муренець // Запорізький медичний журнал. – 2015. - №3. – С. 65-68

УДК 612.354:616.379-008.64

Орловський В.Ф., Кучма Н. Г., Орловський О. В., Муренець Н. О

Рівень гомоцистеїну плазми крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Сумський державний університет, Медичний інститут, м. Суми, Україна

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2 типу, гомоцистеїн

Резюме. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є однією з основних причин розвитку хронічних захворювань гепатобіліарної зони. З метою вивчення нових патогенетичних факторів розвитку НАЖХП у 110 пацієнтів дослідили рівень гомоцистеїну плазми крові. Хворі були розділені на дві групи – з ізольованою НАЖХП та у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Виявили достовірне підвищення гомоцистеїну у всіх пацієнтів з НАЖХП в порівнянні з контрольною групою, найвищі показники були у хворих з поєднаною патологією. У всіх пацієнтів прослідковувались позитивні кореляційні зв'язки рівнів гомоцистеїну з компонентами ліпідного профілю та цитолітичного синдрому. Отримані дані дозволяють розглядати гомоцистеїн як один із факторів розвитку патологічних змін у печінці при жировому гепатозі, як на фоні цукрового діабету 2 типу так і без нього.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) найчастіше поєднується з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Ці дві патології на ряду з артеріальною гіпертензією, дисліпідемією та ожирінням входять до складу метаболічного синдрому, поширеність якого в світі зростає з кожним роком. Однією з причин

розвитку цих станів є інсулінрезистентність (ІР), яка зустрічається у 60 – 70 % пацієнтів з НАЖХП [1]. ЦД 2 типу або порушення толерантності до глюкози зустрічається у 18 – 33 % пацієнтів з НАЖХП, в свою чергу стеатоз печінки знаходять у 49 – 62 % пацієнтів хворих на ЦД 2 типу [2]. Існує ряд факторів, що сприяють розвитку НАЖХП. До їх числа відносять висококалорійну дієту з надмірним вживанням вуглеводів та жирів, зниження фізичної активності, деякі захворювання кишківника і порушення літогенезу, в основі якого лежить генетична схильність. Але найбільш важливими причинами розвитку НАЖХП залишаються ІР, ожиріння та ЦД 2 типу [3]. Теорія «подвійного удару» найбільш точно відображає патогенез НАЖХП. Ключовим фактором цієї теорії є ІР, яка призводить до гіперінсулінемії, що стимулює печінковий ліпогенез, глюконеогенез, інгібує ліполіз та призводить до накопиченню жиру в гепатоцитах. Існує прямий зв'язок між ІР та НАЖХП. Завдяки накопиченню вільних жирних кислот (ВЖК) в клітинах печінки знижується здатність рецепторів гепатоцитів зв'язувати інсулін, що стимулює глюкогенез та збільшує продукцію глюкози. НАЖХП може слугувати передвісником порушення толерантності до вуглеводів і, як наслідок, розвитку ЦД 2 типу [4].

Одним з важливих і недостатньо вивчених механізмів розвитку та прогресування НАЖХП є підвищення рівню гомоцистеїну в плазмі крові [5]. Завдяки присутності в своєму складі SH-групи, гомоцистеїн володіє прооксидантними властивостями: при підвищеному вмісту його в крові він окислюється і утворюються вільні радикали, що індукує перекисне окислення ліпідів, порушує виділення оксиду азоту ферментом NO-синтазою, змінює гомеостаз і активує запальні процеси у печінці через активацію нуклеарного фактору NF- κ B. В умовах гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) та постійної продукції вільних радикалів швидкість окислення ліпідів підвищується, пошкодження мембран гепатоцитів та мітохондрій поглиблюється. Високі концентрації гомоцистеїну, шляхом індукування пошкодження ендоплазматичного ретикулума, викликають порушення регуляції стеролзв'язуючого регуляторного білку (SREBPs), що призводить до підвищеного синтезу і засвоєнню триацилгліцеридів та холестерину, зумовлюючи

жирову інфільтрацію печінки. Підвищення гомоцистеїну в плазмі крові через зниження плазмової протеїнліпази провокує збільшення ЛПНЩ та ЛПДНЩ в мембранах гепатоцитів [5,6,7]. ГГЦ характерна для пацієнтів з ЦД 2 типу, так як цукрознижуючі препарати провокують дефіцит вітаміну В₁₂ та фолієвої кислоти. Гомоцистеїн є незалежним фактором розвитку мікро- та макроангіопатій при ЦД [8].

Поєднання ЦД 2 типу з ожирінням збільшує ризик розвитку НАЖХП. При проведенні пункційної біопсії хворим, які раніше не мали захворювань печінки, серед пацієнтів з ожирінням та ЦД 2 типу стеатоз печінки було виявлено у 100% випадків, в 50 % – стеатогепатит та 19 % цироз печінки. Ризик смерті від патології печінки у хворих на ЦД 2 типу та НАЖХП в 22 рази вищий ніж для пацієнтів з НАЖХП без ЦД 2 типу [9].

Метою нашої роботи було дослідити рівень гомоцистеїну плазми крові у пацієнтів з ізольованою НАЖХП та у поєднанні з ЦД 2 типу.

Матеріали і методи: Було обстежено 110 пацієнтів, які були розподілені на дві групи, I група (63 пацієнти) – хворі на НАЖХП та II група (47 пацієнтів) – хворі на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу. Діагноз НАЖХП виставлявся на результатах лабораторних (рівні трансаміназ печінки підвищені у 2-4 рази) та інструментальних (наявність стеатозу печінки підтверджували УЗД) досліджень. Діагноз ЦД 2 типу виставляли згідно наказу МОЗ № 1118 від 21.12.2012 р. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб. Пацієнти з наявністю маркерів вірусних гепатитів В, С та алкогольного анамнезу (вживання етанолу в гепатотоксичних дозах – 30 – 40 г етанолу в день) виключались з дослідження.

Усім пацієнтам проводили визначення рівня гомоцистеїну плазми крові імуноферментним методом з використанням аналізаторів «IMMULITE ONE, DPA» (США) і наборів реактивів «IMMULITE 1000 Homocysteine» згідно з інструкцією. Референтні значення рівнів гомоцистеїну плазми крові 5 – 12 мкмоль/л. Досліджували рівні ферментів печінки: аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамінтранспептидази (ГГТП), ліпідного спектру, що включав: загальний холестерин (ЗХС), триацилгліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої

щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), індекс атерогенності (ІА) проводили за загальноприйнятими методиками.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програмних пакетів «SPSS Statistics». Для розрахунку параметричних статистичних критеріїв визначали середню арифметичну варіаційного ряду (М) і середню похибку середньої арифметичної ($\pm m$). Для визначення сили та напрямку зв'язку між показниками в досліджуваних групах застосовували кореляційний аналіз (кореляційний індекс Пірсона – r), однофакторний дисперсійний аналіз.

Результати та їх обговорення

Дослідження клінічної картини хворих показало, що 50 пацієнтів (45,5%) (з них 26 (41,3%) хворих І групи та 24 (51,1%) ІІ групи) пред'являли скарги на тяжкість у правому підребер'ї, відчуття гіркоти в роті, важкість після надмірного вживання жирної їжі, 60 хворих не пред'являли скарг. Клінічна симптоматика серед обстежених пацієнтів була не специфічна та будь-яких суттєвих відмінностей серед хворих І та ІІ групи знайдено не було.

ІМТ у пацієнтів контрольної групи складав $24,1 \pm 3,28$ кг/м², у пацієнтів І групи – $36,9 \pm 3,98$ кг/м², у пацієнтів ІІ групи – $36,1 \pm 4,26$ кг/м². Достовірної різниці між пацієнтами І та ІІ груп за ІМТ не знайдено.

Згідно даних, представлених у таблиці № 1, вірогідних відмінностей за статтю та віком у досліджуваних групах не виявлено.

Таблиця 1. Розподіл обстежених хворих залежно від статі та віку

Віковий діапазон, роки	І група				ІІ група			
	чоловіки		жінки		чоловіки		Жінки	
	п	%	п	%	п	%	п	%
32 - 45	10	15,9	2	3,2	6	12,8	1	2,1
46 - 55	8	12,7	11	17,5	6	12,8	7	14,9
56 - 65	13	20,6	10	15,9	12	25,5	8	17,1
66 - 74	3	4,7	6	9,5	2	4,2	5	10,6
Всього	34	53,9	29	46,1	26	55,3	21	44,7

Дослідження рівнів ферментів печінки, зокрема трансаміназ, що відображають наявність та ступінь вираженості цитолітичного синдрому, показало, що

концентрація таких маркерів як АЛТ, АСТ, ЛФ та ГГТП у пацієнтів обох груп була достовірно вищою, в порівнянні з контролем. На фоні цього у пацієнтів II групи досліджувані параметри були достовірно вищі ніж у пацієнтів I групи. Отримані результати представлені у таблиці 2.

Таблиця 2. Функціональний стан печінки та стан ліпідного обміну у досліджуваних пацієнтів

	Контроль	I група	II група	P
АЛТ Од/л	43,2±3,61	63,8 ±5,21	80,9±5,06	P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05 P ₃ < 0,05
АСТ Од/л	39,5±4,34	58,1±3,95	70,5±4,89	P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05 P ₃ < 0,05
ЛФ Од/л	171±15,11	193,7±18,17	255,7±19,93	P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05 P ₃ < 0,05
ГГТП Од/л	36,1±3,12	49,7±5,20	58,2±5,01	P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05 P ₃ < 0,05
ЗХС, ммоль/л	4,7±0,12	6,2±0,32	6,9±0,39	P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05 P ₃ < 0,05
ТГ, ммоль/л	1,8±0,05	2,1±0,31	3,1±0,23	P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05 P ₃ < 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,4±0,02	1,0±0,06	0,9±0,03	P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05 P ₃ < 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,5±0,13	3,1±0,29	3,6±0,24	P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05 P ₃ < 0,05
ІА	2,3±0,14	5,2±0,43	6,6±0,50	P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05 P ₃ < 0,05

*Примітки: P₁ – достовірність розходження між показниками контрольної групи та I групи, P₂ – достовірність розходження між показниками контрольної групи та II групи, P₃ – достовірність розходження між показниками I групи та II групи обстежених.

Результати показують, що коморбідний перебіг НАЖХП та ЦД 2 типу супроводжуються більш суттєвим проявом цитолітичного синдрому.

Нами виявлено достовірне підвищення рівнів ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, ІА та зниження показників ЛПВЩ у пацієнтів обох груп, в порівнянні з контролем. У хворих II групи, з поєднанням ЦД 2 типу та НАЖХП, достовірне підвищення показників ліпідного профілю було не тільки в порівнянні із контрольною групою, але й в порівнянні з пацієнтами I групи, з ізольованою НАЖХП. У пацієнтів з ЦД 2 типу (II група) спостерігається порушення ліпідного обміну за типом «діабетичної дисліпідемії», для якої характерна гіпертриацигліцеринемія, збільшення ХС ЛПНЩ, зниження концентрації ХС ЛПВЩ. Отримані результати наведені у таблиці 2.

Враховуючи, що рівень гомоцистеїну плазми крові з віком підвищується, досліджувані групи були розподілені на дві підгрупи: пацієнти віком з 32 до 55 років та з 56 до 74 років відповідно. Досліджуючи рівень гомоцистеїну плазми крові виявили його достовірне ($p < 0,05$) підвищення у пацієнтів обох груп, в порівнянні з контролем. У пацієнтів II групи, з коморбідною патологією, рівень гомоцистеїну плазми крові був достовірно вищим, ніж у пацієнтів з ізольованою НАЖХП (табл. 3). Для пацієнтів усіх досліджуваних груп у підгрупі після 56 років показники рівня гомоцистеїну були дещо вищими, що можна пояснити віковими особливостями.

Таблиця 3. Рівень гомоцистеїну плазми крові у досліджуваних пацієнтів.

Вік пацієнтів	Група контролю (n – 20)	I група (n – 63)	II група (n – 47)	P
32 – 55 років	n – 11	n – 31	n – 20	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 < 0,05$
	9,4±0,48	15,8±2,52	19,7±2,97	
56 – 74 роки	n – 9	n – 32	n – 27	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 < 0,05$
	9,9±0,41	16,0±2,81	22,0±3,75	

*Примітки: P_1 – достовірність розходження між показниками контрольної групи та I групи, P_2 – достовірність розходження між показниками контрольної групи та II групи, P_3 – достовірність розходження між показниками I групи та II групи.

Встановлено достовірні прямі кореляційні зв'язки між рівнями гомоцистеїну та ІМТ ($r_1 = 0,51$; $p < 0,05$, $r_2 = 0,55$; $p < 0,05$), ЗХС ($r_1 = 0,63$; $p < 0,05$, $r_2 = 0,85$; $p < 0,$

05), ТГ ($r_1 = 0,44$; $p < 0,05$, $r_2 = 0,81$; $p < 0,05$) ЛПНЩ ($r_1 = 0,56$; $p < 0,05$, $r_2 = 0,69$; $p < 0,05$), ІА ($r_2 = 0,81$; $p < 0,05$) у досліджуваних пацієнтів. Зв'язок між рівнем гомоцистеїну плазми крові та ліпідного спектру тісніші у пацієнтів з поєднаною патологією НАЖХП та ЦД 2 типу (пацієнти ІІ групи). Особливо це стосується ЗХС та ТГ.

У пацієнтів обох груп також був достовірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями гомоцистеїну та АЛТ ($r_1 = 0,53$; $p < 0,05$, $r_2 = 0,80$; $p < 0,05$), АСТ ($r_1 = 0,33$; $p < 0,05$, $r_2 = 0,75$; $p < 0,05$).

Отримані нами результати можна пояснити тим, що в умовах ІР при ЦД 2 типу та НАЖХП, посилюється мобілізація ВЖК із жирової тканини, підвищуючи синтез ЛПНЩ у печінці. Дисрегуляція ліпопротеїнліпази в цих умовах призводить до пригнічення катаболізму багатих на триацилгліцероли ЛПНЩ, в результаті чого збільшується синтез ТГ та знижується ЛПВЩ. Разом з тим посилюється відкладання ЗХ в артеріальній стінці, стимулюючи атерогенез. Глікування молекул ЛПНЩ і накопичення продуктів перекисного окислення ліпідів сприяє дисфункції ендотелію та іншим судинним порушенням. Пошкодження ендотелію судин печінки та фоні ІР та надмірного накопичення жиру в гепатоцитах поглиблює оксидативний стрес, індукує продукцію прозапальних цитокінів, сприяє розвитку та прогресуванню фіброзу і цирозу печінки [10].

Виявлена нами ГГЦ у своєму розвитку може мати декілька причин. Вона виникає і посилюється на фоні зниження кобаламіну та фолієвої кислоти, що може виникати при тривалій терапії цукрознижуючими препаратами або має місце детермінована недостатність ферментів обміну гомоцистеїну. Але, незалежно від походження ГГЦ, основний механізм її виникнення полягає в зниженні активності реакції реметилування, яка відновлює гомоцистеїн до метіоніну. Гомоцистеїн, крім прямої дії на ендотелій судин, шляхом індукованого пошкодження ендоплазматичного ретикулума викликає порушення регуляції стерол-зв'язуючого регуляторного білка (SREBPs). Це призводить до підвищеного печінкового синтезу ЗХС та ТГ, поглибленню стеатозу гепатоцитів. Крім пошкодження ендоплазматичного ретикулума гомоцистеїн, через інгібування антиоксидантних

ферментів, поглиблює оксидантний стрес та підвищує чутливість клітин печінки до цитотоксинів і активних форм кисню [7,8]. Гомоцистеїн стимулює експресію ГМГ-КоА-редуктази, основного ферменту синтезу холестерину. В нашому дослідженні ми виявили позитивний кореляційний зв'язок між рівнями гомоцистеїну та ЗХС.

Гомоцистеїн в плазмі крові швидко окислюється з формуванням дисульфідів та утворенням вільних радикалів, що містять активний кисень: гідроксил-радикал, супероксиданіон-радикал, пероксид водню. Ці радикали здійснюють цитотоксичний вплив на клітини печінки, порушуючи цілісність мембран гепатоцитів, що проявляється підвищенням рівнів трансаміназ [6]. Нами виявлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнями гомоцистеїну та ферментами печінки АЛТ та АСТ.

Отримані нами дані узгоджуються з проспективними дослідженнями у цьому напрямку, підтверджуючи зв'язок ГГЦ зі стеатозом печінки та ІР. Для глибшого розуміння механізмів впливу ГГЦ на патогенез НАЖХП та ЦД 2 типу необхідні подальші дослідження.

Висновки

1. Неалкогольна жирова хвороба печінки супроводжується розвитком гіпергомоцистеїнемії, яка може розглядатися як один із провідних факторів розвитку патологічних змін у печінці особливо при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.
2. Встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку між рівнями гомоцистеїну та ЗХС, ТГ, ЛПНЩ і ІА, у пацієнтів з неалкогольною жирковою хворобою печінки. У пацієнтів з поєднаною патологією ці зв'язки були тіснішими. Встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку гомоцистеїну з ІМТ та вираженістю цитолітичного синдрому.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням впливу гіпергомоцистеїнемії на клініко-лабораторні та морфологічні зміни у печінці, зокрема і в умовах інсулінрезистентності.

Список використаних джерел

- 1 Smith B.W. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment / B. W. Smith, L. A. Adams // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2011. – № 7(8). – P. 456 – 465.
- 2 Kantartzis K. Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease / K. Kantartzis, A Gastaldelli, F Magkos, J. Lavoie // *Experimental Diabetes Research*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 2 – 3.
- 3 Бабак О.Я. Причини и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // *Сучасна Гастроентерологія*. – 2010. – №4 (54). – С. 8 – 16.
- 4 Tacer F.K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Focus on Lipoprotein and Lipid Deregulation / F.K. Tacer, D. Rozman // *Journal of Lipids*. — 2011. – №2. — P. 1-14.
- 5 Leach N.V. Serum homocysteine levels, oxidative stress and cardiovascular risk in non-alcoholic steatohepatitis / N. V. Leach, E Dronca, S. C. Vesa, D. P. Sampelean, E. C. Craciun // *European Journal of internal medicine*. – 2014. – V 25 (8). – P. 762–767.
- 6 Звягинцева Т. Д. Роль адеметионина в развитии и прогрессировании хронических заболеваний печени./ Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай, С. В. Глущенко // *Український медичний часопис*. – 2014. – №3 (101). – С.56 – 59.
- 7 Adinolfi L. E. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: Clinical impact and mechanisms / L. E. Adinolfi, R Zampino, L Restivo, A Lonardo, B Guerrera, A Marrone, F Nascimbeni, A Florio // *World J Gastroenterol*. – 2014. – V20 (30). – P. 3410–3417.
- 8 Zbidi H. Homocysteine induces caspase activation by endoplasmic reticulum stress in platelets from type 2 diabetics and healthy donors / H. Zbidi, P. C. Redondo, J Lopez, A Bartegi, G Salido, J. A. Rosado // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – № 103(5). – P. 1022 – 1032.

- 9 Younossi Z.M. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes / Z. M. Younossi, T. Gramlich, C. A. Matteoni, N. Voparai, A. McCullough // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2004. – № 2(3). – P. 262 – 265.
- 10 Скибчик В. А. Діабетична дисліпідемія: критерії діагностики і сучасна стратегія лікування / В. А. Скибчик, Т. М. Соломенчук // *Укр. мед. Часопис.* — 2005. — № 1 (45). — С. 26–33.

References

- 1 Smith B.W. Adams L. A. (2011). Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: pathogenesis and. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(8), 456 – 465.
- 2 Kantartzis K. Gastaldelli A., Magkos F., Lavoie J. (2012). Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Experimental Diabetes Research*, 2012, 1 – 23.
- 3 Babak O. Ya. (2010). Causes and metabolic consequences of non-alcoholic fatty liver disease. *Suchasna gastroenterologiya*, 4(54), 8 – 16.
- 4 Tacer F.K., Rozman D. (2011). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Focus on Lipoprotein and Lipid Deregulation. *Journal of Lipids*, 2011, 1-14.
- 5 Leach, N., Dronca, E., Vesa, S., Sampelean, D., Craciun, E., Lupsor, M., Crisan, D., Tarau, R., Rusu, R., Para, I. and Grigorescu, M. (2014). Serum homocysteine levels, oxidative stress and cardiovascular risk in non-alcoholic steatohepatitis. *European Journal of Internal Medicine*, 25(8), 762-767.
- 6 Zviagintseva T. D., Chernobay A. I., Glushchenko S. V. (2014). Ademetionine role in the development and progression of chronic liver disease. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 3(101), 56 – 59.
- 7 Adinolfi L. E., Zampino R., Restivo L., Lonardo A., Guerrera B., Marrone A., Nascimbeni F., Florio A. (2014). Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: Clinical impact and mechanisms. *World J Gastroenterol*, V20(30), 3410–3417.

- 8 Zbidi H, Redondo P. C., Lopez J., Bartegi A., Salido G., Rosado J. A. (2010). Homocysteine induces caspase activation by endoplasmic reticulum stress in platelets from type 2 diabetics and healthy donors. *Thrombosis and Haemostasis*, 103(5), 1022 – 1032.
- 9 Younossi Z.M., Gramlich T., Matteoni C. A., Boparai N., McCullough A. (2004). Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2(3), 262 – 265.
- 10 Skybchyk V. A., Solomenchuk T. M. (2005). Diabetic dyslipidemia: diagnostic criteria and current treatment strategy. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 1(45), 26–33.

Орловський Віктор Феліксович, д-р. мед. наук., професор, завідувач кафедри сімейної медицини з курсами пропедевтики та ендокринології, Медичний інститут, Сумський державний університет

Кучма Наталія Григорівна, аспірант кафедри внутрішньої медицини післядипломної освіти, Медичний інститут, Сумський державний університет. E-mail: kuchmaNG@gmail.com. Адреса : 40035, м. Суми, вул. Дем'яна Коротченка 12/2 кв. 43. Тел. +380663082767

Орловський Олександр Вікторович, к. м. н., доцент кафедри внутрішньої медицини післядипломної освіти, Медичний інститут, Сумський державний університет.

Муренець Нінель Олександрівна, к. м. н., доцент кафедри внутрішньої медицини післядипломної освіти, Медичний інститут, Сумський державний університет.

Orlovskiy Viktor Feliksovych, M.D., prof. Head of the Chair of Family Medicine with courses propedeutics and Endocrinology, Medical Institute, Sumy State University

Kuchma Nataliia Grygorivna, graduate student of department of Internal Medicine postgraduate education, Medical Institute, Sumy State University. E-mail: kuchmaNG@gmail.com. Address: 40035, s. Sumy, st. Damian Korotchenko 12/2 fl. 43.

Orlovskiy Oleksandr Viktorovych, Ph.D. assistant professor of internal medicine postgraduate education, Medical Institute, Sumy State University.

Murenets Ninel Oleksandrivna, Ph.D. assistant professor of internal medicine postgraduate education, Medical Institute, Sumy State University.