

Применение урсодезоксихолевой кислоты у больных сахарным диабетом

Л.В. Журавлева,
Е.М. Кривоносова

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. В статье проведен анализ литературных данных о патогенетических механизмах развития неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом как 1, так и 2 типов. Доказана обоснованность применения урсодезоксихолевой кислоты как гепатопротектора у данного контингента больных.

Ключевые слова: сахарный диабет, неалкогольная жировая болезнь печени, гепатопротектор, урсодезоксихолевая кислота.

Известно, что сахарный диабет (СД) и в новом тысячелетии продолжает оставаться чрезвычайно важной социальной и медицинской проблемой. В настоящее время число больных диабетом в мире превысило 170 млн. Число вновь заболевших СД, независимо от возраста, ежегодно увеличивается на 5-7% и каждые 15 лет удваивается [1].

СД характеризуется исключительно ранней инвалидизацией и высокой смертностью больных вследствие системного поражения сосудистого русла организма. Весомое место среди висцеральных поражений при СД занимают изменения органов пищеварения, встречающиеся с частотой от 30 до 83% [1, 2]. Эндокринная и пищеварительная системы в организме тесно взаимосвязаны. Печень является одним

из ведущих органов в регуляции активности инсулина, что обуславливает ее роль в патогенезе СД. Целый ряд исследователей обращают внимание на частое поражение гепатобилиарной системы у больных СД с развитием жировой дистрофии печени (ЖДП) [1-3].

Определенное внимание уделяется СД 1 типа, олицетворяющему в настоящее время одну из наиболее приоритетных и социально-значимых проблем, что обусловлено, в первую очередь, прогрессирующим течением данного заболевания. На сегодняшний день единственным видом терапии СД 1 типа является заместительная инсулинотерапия, требующая многократных инъекций и контроля гликемии, что, однако, не позволяет избежать специфических осложнений этого заболевания. Известно, что к ранним хроническим осложнениям СД 1 типа относится хроническое нарушение функции печени с формированием ЖДП. При проведении активного скринин-

* адреса для листування (Correspondence): Харківський національний медичний університет, пр-т Леніна, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: zdovado@ukr.net

гового обстеження больних СД 1 типу для виявлення гепатобіліарних ускладнень в клініці МОНІКІ встановлено, що розповсюдженість ЖДП становить 43% [3].

Печень одночасно є органом, який грає ведучу роль в ліпідному і вуглеводному метаболізмі і органом-мишенню атерогенних дисліпидемій [3, 4]. Морфогенез різних захворювань, зв'язаних з патологією ліпідного обміну, во многом обумовлений порушеннями взаємодії гепатоцитів з забезпечуючою його функцією системою синусоїдальних кліток і порушенням кооперативних зв'язків в самій цій системі. Карнейро Де Мур (2001) реалізацію порушень ліпідного метаболізму представив наступною схемою: I толчок – активація процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ); II толчок – експресія системи цитохрому Р-450; III толчок – порушення мікробного суспільства в товстій кишці (ендотоксиподібне збільшення ПОЛ). Інтенсивні наукові дослідження механізмів розвитку ЖДП дозволили виділити етапність прогресування патологічного процесу: 1) жировая інфільтрація печеночних кліток (жировая дистрофія); 2) запально-некротичні зміни з формуванням фіброзу гепатоцитів (жировая дистрофія з запаленням і пошкодженням гепатоцитів – неалкогольний або метаболічний стеатогепатит – НАСГ з фіброзом). Можливий перехід НАСГ в цирроз з наступною необхідністю трансплантації печені [3].

Зв'язок між стеатозом, стеатогепатитом і розвитком фіброзу до сих пор не вивчено. Зостається неясним, чи накоплення жирів в печені призводить до запалення, чи запалення, обумовлене якими-то причинами, викликає порушення функції гепатоцитів, що призводить до стеатозу. Згідно з наявними експериментальними даними, інфільтрація жирними кислотами сприяє утворенню фіброзної тканини в печені [3, 5, 6]. З точки зору патологічної послідовності і глибини змін в печеночній тканині виділяють: 1) активацію ліпоцитів печені (жирові запасуючі клітки або клітки Іто) в субендотеліальному просторі Диссе; 2) проліферацію ліпоцитів і запуск каскаду процесів утворення фіброзної тканини в печені [3].

До нашого часу серед учених не сформувалося єдиного висновку про те, які

зміни відбуваються в гепатоцитах при порушенні вуглеводного обміну. З усього множини обговорюваних механізмів розвитку стеатоза найбільш обґрунтованими і доведеними є метаболічні: гіперглікемія і гіперліпідемія [3, 7, 8].

Стан хронічного дефіциту інсуліну визначається як результат неадекватної замісної терапії, що переконливо доведено результатами комплексних клініко-епідеміологічних досліджень [7]. Так, більшість больних СД 1 типу (93%) мають незадовільні показники компенсації (рівень глікозилизованого гемоглобіна >12%). З клінічної точки зору це виражається хронічною гіперглікемією, яка є основним ініціюючим метаболічним фактором в розвитку діабетичного ураження печені. Є дані, що хронічна гіперглікемія посилює неферментне глікозилювання білків, що створює умови метаболічного стресу [3, 7]. В подібній ситуації зростає утворення вільних радикалів, деструктивно діючих на клітинні мембрани багатьох тканин, в тому числі, печені. Найбільш шкідливі дії викликають невідворотні кінцеві продукти глікозилювання, що змінюють структуру і метаболізм основних білків організму (колагену, мієліну, кристаліну), а також ДНК. Встановлено також, що продукти невідворотного глікозилювання реагують з ендотеліальними і макрофагальними клітками, викликаючи їх пошкодження. Це сприяє підвищенню проникності ендотеліального бар'єра для низкомолекулярних речовин, а також викиду прокоагулянтних факторів, що провокує тромботичну емболізацію мікроциркуляторного русла і розвиток коагулопатій. Макрофагальні клітки беруть участь в захопті і поглинанні продуктів глікозилювання, при цьому викидаючи в тканину цитокіни (TNF- α , IL-1), які в свою чергу ініціюють деструктивні і склеротичні зміни тканин. Важливою стороною питання є той факт, що продукти невідворотного глікозилювання утворюються в організмі больного СД достатньо швидко – в період декількох місяців, після чого навіть найуважливіша компенсація метаболічних порушень уже не здатна усунювати присутність цих продуктів. Невідворотність кінцевих продуктів

неферментного гликозилирования объясняет продолжающееся прогрессирование микро- и макрососудистых осложнений даже при очень хорошей компенсации СД [3, 5, 7].

Как показывают многолетние научные исследования, жир в печеночной клетке синтезируется из двух субстанций: жирных кислот, которые поступают в печень из кишечника и подкожно-жирового слоя, и моносахаридов (глюкозы, галактозы, фруктозы). Выведение жира из гепатоцита происходит только в связанной с белком форме в виде липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Для синтеза последних необходимо достаточное количество белка и нормальное функционирование ферментов и коферментов синтеза ЛПОНП. Избыточный бактериальный рост в кишечнике, обусловленный бактериальной деконъюгацией желчных кислот и нейтральных стеролов – причина нарушений процессов ферментативного гидролиза белков и синтеза витаминов, что опосредует возникновение дефицита белков, ферментов и коферментов, участвующих в синтезе ЛПОНП. Дисбаланс кишечной микрофлоры способствует тому, что промежуточные метаболиты всасываются и откладываются в виде излишков жира в печени [9]. Дополнительное негативное влияние в процессе формирования хронической гипергликемии может оказывать белок, который связывает жирные кислоты в эпителиальных клетках слизистой оболочки кишечника, повышает их абсорбцию из кишечника, усиливая их окисление при одновременном снижении утилизации глюкозы. Вследствие этого, уменьшение в просвете кишечника уровня холестерина и желчных кислот индуцирует образование различных гормонов, которые через энтерогепатическую циркуляцию стимулируют печеночный холестериногенез или превращение холестерина в другие химически очень активные стероиды, прежде всего, в желчные кислоты, которые могут повреждать биологические мембраны [3].

СД 2 типа – компонент метаболического синдрома, он ассоциируется с ожирением и рассматривается в качестве фактора риска неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [2, 10-13]. Как было указано выше, НАЖБП протекает в двух основных формах – ЖДП и НАСГ [14]. Первое описание НАСГ принадлежит Ludwig и соавт. (1980 г.), которые изучали характер изменений печени у

больных ожирением и СД 2 типа без указаний на прием алкоголя в гепатотоксичных дозах. Показано, что у больных НАЖБП наблюдается периферическая инсулинорезистентность, повышенный уровень свободных жирных кислот, усиленное β -окисление жирных кислот в митохондриях и отложение липидов в печени. У пациентов с НАЖБП отмечается снижение метаболизма инсулина печенью и гиперинсулинемия. Сочетание СД 2 типа и ожирения повышает степень риска развития НАСГ: жировая инфильтрация печени разной степени наблюдается у 100% больных СД 2 типа с выраженным ожирением, причем 50% из них имеют НАСГ, 19% – цирроз. Абдоминальный (висцеральный) тип ожирения является значимым фактором риска НАЖБП даже при нормальном индексе массы тела [12, 14-16].

Несмотря на успехи, достигнутые в последнее время в лечении хронических заболеваний печени, в клинической практике нередко ситуации, когда назначение этиотропной терапии по тем или иным причинам невозможно и в то же время требуется уменьшение активности воспалительного процесса. Традиционно для этой цели используются препараты, относящиеся к группе гепатопротекторов, которые, как предполагается, повышают устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливают ее обезвреживающую функцию путем активации различных ферментных систем (в том числе системы цитохрома P450 и других микросомальных ферментов), а также способствуют восстановлению ее функции при различных повреждениях, тем самым замедляя прогрессирование заболевания [4, 17-22]. Учитывая отсутствие прямого воздействия на этиологию заболевания, принципиальным направлением действия препаратов гепатопротекторной группы является влияние на патогенетические механизмы, лежащие в основе заболеваний печени, и вследствие этого, замедление прогрессирования заболевания. Эти механизмы сложны и разнообразны, зависят от этиологии заболевания (вирусная, аутоиммунная, токсическая и т.д.), однако все они характеризуются клеточным повреждением, сопровождающимся воспалительной реакцией, цитолизом и, в конечном итоге, развитием и прогрессированием фиброза [20-22].

В комплексном лечении больных СД, осложненным НАЖБП, гепатопротекторам отводится важная роль [1, 3, 18, 23]. Обширная

литература об этих лекарственных средствах позволяет считать использование в рассматриваемых случаях урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) патогенетически обоснованным [24-35]. УДХК представляет собой лекарственный препарат плейотропного действия, что выражается в наличии холеретического, цитопротективного, иммуномодулирующего, антиапоптотического, гипохолестеринемического и литолитического механизмов действия. УДХК – гидрофильная, нетоксичная, третичная желчная кислота. На фоне приема препарата уменьшается энтерогепатическая циркуляция гидрофобных желчных кислот, предупреждается их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков. Все механизмы действия УДХК сложны и на сегодняшний день окончательно не изучены. Наиболее понятными представляются цитопротективный и холеретический эффекты вследствие вытеснения пула токсических гидрофобных желчных кислот. Как было недавно установлено, цитопротективное влияние на клетки билиарного эпителия реализуется через предотвращение выхода цитохрома С из митохондрий что, в свою очередь, блокирует активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов. Помимо этого, УДХК обладает иммуномодулирующим действием, уменьшая экспрессию молекул HLA I и II классов на клетках билиарного эпителия и снижая продукцию провоспалительных цитокинов. Гипохолестеринемический эффект УДХК обусловлен снижением всасывания холестерина в кишечнике, снижением синтеза холестерина в печени и уменьшением экскреции холестерина в желчь. Применение УДХК эффективно улучшает функциональное состояние печени [4, 19].

УДХК – лекарственное средство с хорошим профилем безопасности, практически не дающее побочных эффектов. Применение УДХК при НАСГ в дозе 10 мг/кг в сутки, длительно – 6 месяцев и более, оказывает положительное влияние на биохимические показатели, ведет к снижению активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ и уменьшению выраженности стеатоза печени и воспаления. Пациенты с СД имеют не только проявления НАЖБП, но и патологию со стороны желчевыводящих путей: билиарный сладж, холестеромы, камни желчного пузыря [1]. Литолитические свойства УДХК, а именно, снижение литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с

молекулами холестерина, предупреждение образования и растворение холестериновых камней, позволяет назначать его больным с метаболическим синдромом [18].

К достоинствам применения УДХК можно отнести: 1) уменьшение выраженности синдромов цитолиза и холестаза; 2) обладание прямыми антиапоптотическим и иммуномодулирующим эффектами, опосредованным и антифибротическим действием; 3) единственный препарат, показавший эффективность при лечении тяжелых холестатических заболеваний печени; 4) может применяться в детском возрасте с рождения (у детей до 3 лет – только в виде суспензии); 5) может применяться во II-III триместрах беременности; 6) обширная доказательная база (степень доказательности А-В) [19].

Курсовое лечение УДХК у всех больных СД способствует улучшению функционального состояния гепатобилиарной системы, уменьшению литогенности желчи в 1,3 раза, нормализации показателей иммунитета за счет снижения иммуноглобулинов и уровня ЦИК, повышению метаболической активности нейтрофилов, способствующих стабилизации течения СД [1, 3, 7].

Таким образом, лечение УДХК в дозе из расчета 10 мг/кг массы тела в сутки в течение нескольких месяцев пациентов с СД ведет к улучшению функционального состояния гепатобилиарной и иммунной систем, что помогает достигнуть продолжительной компенсации данного заболевания.

Литература

1. Бабич Е.М. Клинико-функционально-морфологическая характеристика гепатобилиарной системы у больных сахарным диабетом / Е.М. Бабич // Дисс. на соискание ученой степени канд.мед.н. – Томск. – 2004. – 146 с.
2. Корнеева О.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом. / О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (приложение №29). – 2007. – Том 1, № XVII. – С. 65-71.
3. Урсова Н.И. Клинические аспекты диагностики и лечения жировой дистрофии печени у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом / Н.И. Урсова, Т.К. Тюрина, И.Е. Иванова, Н.И. Дациева // Трудный пациент. – 2010. – № 9. – С. 23-28.
4. Шерлок Ш. Заболевание печени и желчных путей/ Ш. Шерлок, Д. Дули. – М.: Гэотар-Медицина. – 2002. – С. 180-219.

5. Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия/ Москва: Изд-во МИР. – 2004. – 256 с.
6. Полунина Т.Е. Неалкогольный стеатоз печени в практике интерниста / Т.Е. Полунина, И.В. Маев // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. – 2009. – №1. – С. 14-19.
7. Урсова Н.И. Клинико-функциональные нарушения печени у детей с сахарным диабетом 1 типа / Н.И. Урсова, Г.В. Римарчук, А.В. Лебедева // Consilium medicum «Механизмы формирования метаболических заболеваний печени и принципы их коррекции» (экстравыпуск). – 2002. – Р. 8-9.
8. Diabetes mellitus a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; The National Heart Lung and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and The American Heart Association // Circulation. – 2009. – Vol.100. – P. 1132-1133.
9. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий кишечника в полиорганной патологии человека/ В.М. Бондаренко. – Москва-Тверь: ООО Издательство Триада. – 2007. – 64 с.
10. Корнеева О.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома / О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина, А.О. Буеверов, В.Т. Ивашкин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – № 4. – С. 24.
11. Jeffrey D. Prevalence of Hepatic Steatosis in an Urban Population in the United States: Impact of Ethnicity / D. Jeffrey, L. Browning, R. Szczepaniak // J. Hepatology. 2004. – V. 40 (6). – P. 1387-1395.
12. Kahn B.B. Obesity and insulin resistance / B.B. Kahn, J.S. Flier // J. Clin. Invest. – 2000. – V.106. – P. 473-481.
13. Miller J. Childhood obesity / J. Miller, A. Rosenbloom, J. Silverstein // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2004. – V. 89 (9). – P. 4211-4218.
14. Силивончик Н.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени / Н.Н. Силивончик // Медицинские новости. – 2003. – №7. – С. 49-54.
15. AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Gastroenterology. – 2002. – V. 123. – P. 1705-1726.
16. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Gastroenterology. – 2002. – V. 123. – P. 1702-1704.
17. Применение гепатопротективной терапии при лечении хронических заболеваний и поражений печени (методические рекомендации) / Под общей редакцией А.Л. Ракова. – М.: Медицина. – 2006. – 22 с.
18. Мкртумян А.М. Основной подход к фармакотерапии метаболического синдрома / А.М. Мкртумян, Е.В. Бирюкова // Consilium-medicum. – 2006. – Том 8. – № 5. – С. 12-14.
19. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: пособие для врачей / С.В. Морозов, Ю.А. Кучерявый. – М.: 4ТЕ Арт, 2011. – 28 с.: ил. – (Клиническая гепатология).
20. Морозов С.Ю. Гепатопротекторы в практике врача-клинициста / С.Ю. Морозов // Русский медицинский журнал. – 2009. – №3. – С. 4-6.
21. Никитин И.Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности / И.Г. Никитин // Фарматека. – 2007. – №4. – С. 5-9.
22. Полунина Т.Е. Место гепатопротекторов в практике интерниста / Т.Е. Полунина, И.В. Маев // Consilium Medicum – Гастроэнтерология. – 2010. – №1. – С. 4-9.
23. Обменно-воспалительные заболевания билиарного тракта у детей (алгоритмы диагностики и лечения): учебно-методическое пособие / под ред. Л.А. Харитоновой, А.М. Запруднова. – М., Медицина. – 2010. – 36 с.
24. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах / М.Ю. Надинская // Consilium medicum. – 2003. – №5. – 6. – С. 318-322.
25. Минушкин О.Н. Урсодезоксихолевая кислота (урсосан) в практике терапевта и гастроэнтеролога» (методическое пособие)/ О.Н. Минушкин. – М., Медицина. – 2009. – 19 с.
26. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты/ А.О. Буеверов// Фарматека. – 2010. – №1. – С. 14-19.
27. Pares A. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver/ A. Pares, L. Caballeria, J. Rodes et al. // J. Hepatol. – 2000. – V.32. – P. 561-566.
28. Abdelmalek I. Treatment of Chronic Hepatitis C with Interferon with or Without Ursodeoxycholic Acid. A Randomized Prospective Trial/ I. Abdelmalek, M. Manal// Journal of Clinical Gastroenterology. – 1998. – V.26 (2). – P. 130-134.
29. Czaja A. Ursodeoxycholic Acid as Adjunctive Therapy for Problematic Type 1 Autoimmune Hepatitis: A Randomized Placebo-Controlled Treatment Trial / A. Gracia // J. Hepatology. – 1999. – V. 30. – № 6. – P. 1381-1386.
30. Copaci I. New therapeutical indications of ursodeoxycholic acid / I. Copaci, L. Micu, L. Iliescu, M. Voiculescu // Rom. J. Gastroenterol. – 2005. – V. 14 (3). – P. 259-266.
31. Gong Y. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses / Y. Gong, Z. Huang, E. Christensen, C. Gluud // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – V.102 (8). – P. 1799-1807.
32. Gong Y. Ursodeoxycholic acid for primary biliary

ТЕМАТИЧНІ ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ • Огляд

- cirrhosis / Y. Gong, Z. Huang, E. Christensen, C. Gluud // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – P. 349.
33. Paumgartner G. Medical treatment of cholestatic liver diseases: From pathobiology to pharmacological targets / G. Paumgartner // World J. Gastroenterol. – 2006. – V.12 (28). – P. 4445-4451.
34. Poupon R. Ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis C / R. Poupon, L. Serfaty // Gut. – 2007. – V.56 (12). – P. 1652-1653.
35. Tay J. Systematic review of controlled clinical trials on the use of ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation / J. Tay, A. Tinmouth, D. Fergusson, L. Huebsch, D. Allan // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2007. – V.13 (2). – P. 206-217.

Застосування урсодезоксихолевої кислоти у хворих на цукровий діабет

Л.В. Журавльова, Е.М. Кривonosова

Резюме. У статті проведено аналіз літературних даних про патогенетичні механізми розвитку неалкогольної жирової хвороби

печінки у хворих на цукровий діабет як 1, так і 2 типів. Доведена обґрунтованість застосування урсодезоксихолевої кислоти як гепатопротектора в цього контингенту хворих.

Ключові слова: цукровий діабет, неалкогольна жирова хвороба печінки, гепатопротектор, урсодезоксихолева кислота.

Ursodeoxycholic acid application in patients with diabetes mellitus

L.V. Zhuravlyova, E.M. Krivonosova

Kharkiv National Medical University

Summary. The article includes data of the literature analyzes on the pathogenetic mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease development in patients with diabetes mellitus as the type 1 and type 2. It was proved the validity of the ursodeoxycholic acid usage as hepatoprotector in such category of patients.

Keywords: diabetes mellitus, nonalcoholic fatty liver disease, hepatoprotector, ursodeoxycholic acid.

(Надійшла 15.06.2012)

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

ДУ „Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України” інформує про те, що у 2013 році будуть проведені такі заходи:

1. Науково-практична конференція „Роль молодих вчених ендокринологів у розвитку сучасної медицини в Україні”, м. Київ, 14 березня 2013 р.
2. Науково-практична конференція „Обговорення та аналіз впровадження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з ендокринною патологією”, м. Київ, 18-19 квітня 2013 р.
3. Науково-практична конференція „Актуальні питання фундаментальної та прикладної ендокринології”, м. Київ, 19-20 вересня 2013 р.
4. Науково-практична конференція для лікарів-ендокринологів України з навчання хворих на цукровий діабет самоконтролю, м. Київ, 3-4 жовтня 2013 р.
5. Науково-практична конференція з нагоди Всесвітнього дня діабету, м. Київ, 14 листопада 2013 р.

Довідки: ДУ „Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України”, вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. тел.: (044) 430-36-94, 431-02-61 факс: (044) 428-19-96. E-mail: iem_admi@bigmir.net

Директор ДУ „Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України”, академік НАМН України, Президент Асоціації ендокринологів України
М.Д. Тронько