

глікемії в даній групі хворих до  $(7,610 \pm 0,342)$  ммоль/л ( $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою та  $p < 0,001$  проти аналогічного показника до лікування). У групі пацієнтів, які отримували стандартну терапію, також спостерігали зниження даного показника на 23 % порівняно з вихідними значеннями ( $p < 0,001$ ). У жодній вказаній групі не вдалося досягнути зниження рівня постпрандіальної глікемії до значень контрольної групи.

**Висновки.** Результати досліджень вказують на покращення клінічного перебігу ішемічної хвороби серця на тлі цукрового діабету 2-го типу та анемічного синдрому в результаті призначення стандартної терапії та при веденні хворих за оптимізованою методикою. Водночас використання в лікувальному комплексі телмісартану дозволило досягти вірогідно нижчих значень базальної та постпрандіальної глікемії в обстежуваних пацієнтів.

УДК 616.345-008.87+616.36-002-003.826-06:616.379-008.64

Патратій М.В.<sup>1</sup>, Олексюк С.І.<sup>2</sup>, Ступницька Г.Я.<sup>1</sup>,  
Паліброда Н.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра внутрішньої медицини

Буковинський державний медичний університет,  
м. Чернівці

<sup>2</sup> КУ «Обласна клінічна лікарня», м. Чернівці

## ЗМІНИ МІКРОФЛОРИ ТОВСТОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ II ТИПУ

Число хворих із неалкогольною жирковою хворобою печінки при цукровому діабеті II типу (ЦД II) коливається від 34 до 74 %. У європейських країнах у 50 % хворих на ЦД II на момент встановлення діагнозу виявляють неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). НАСГ є найбільш поширеною формою хронічної патології печінки й розглядається як печінковий прояв ЦД II.

**Мета дослідження** — виявити зміни мікрофлори товстої кишки у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі цукрового діабету II типу.

**Матеріал і методи дослідження.** Усього були обстежені 42 хворі віком 42–67 років із НАСГ на тлі ЦД II (IDF, 2005), які перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні КУ «Обласна клінічна лікарня м. Чернівці». Діагноз НАСГ встановлювали на підставі клінічних, лабораторних та інструментальних критеріїв НАСГ (Ю.М. Степанов, А.Ю. Філіппова, 2004). До контрольної групи увійшли хворі ( $n = 20$ ) із НАСГ (IDF, 2005) без ЦД. Стан біоценозу товстої кишки оцінювали за комплексним бактеріологічним дослідженням калу. Статистична обробка отриманих результатів дослідження проводилась на персональному комп'ютері за допомогою програми Statistica 6,0. Проведене дослідження виконане відповідно до етичних норм Гельсінської декларації перегляду 2008 року.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У 96 % хворих із НАСГ на тлі ЦД II мікробіоценоз товстої кишки характеризувався зниженням кількості біфідобактерій, у 88 % хворих також відмічалось зменшення

вмісту лактобацил та підвищення активності аеробної протеолітичної мікрофлори. У групі контролю зниження кількості біфідобактерій виявлене в 45 %, а лактобацил — у 40 % хворих.

**Висновки.** Ознаки порушення видового складу мікрофлори товстої кишки у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі цукрового діабету II типу формуються вірогідно частіше, ніж в осіб контрольної групи. У більшості хворих із неалкогольним стеатогепатитом на тлі цукрового діабету II типу виявлено різке зменшення числа біфідобактерій та лактобацил, що свідчить про наявність вільних ніш для розселення патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. Найчастіше на тлі зменшення кількості біфідобактерій та лактобацил з'являється нефізіологічна аеробна умовно-патогенна мікрофлора. Це спричинює виражену інтоксикацію за рахунок продукції умовно-патогенними організмами токсинів, а також зміни імунного статусу товстої кишки. Даний перебіг захворювань потребує уваги клініцистів з метою розробки диференційованого підходу до профілактики та лікування можливих порушень мікробіоценозу товстої кишки у хворих із неалкогольним стеатогепатитом на тлі цукрового діабету II типу.

УДК 612.46+612.826.33:577.17

Пішак В.П., Кривчанська М.І., Булик Р.Є.,  
Черновська Н.В.

Кафедра медичної біології, генетики  
та фармацевтичної ботаніки

Буковинський державний медичний університет,  
м. Чернівці

## УЧАСТЬ ЧАСОВИХ ГЕНІВ У ГОРМОНАЛЬНІЙ РЕГУЛЯЦІЇ ФУНКЦІЙ НИРОК

До органів з ендокринною функцією належать шишкоподібна залоза (ШЗ) й нирки. Нирки виробляють низку гормонів, серед яких: 1,25-дигідроксисолекальциферол, ренін та еритропоєтин, що відіграють важливу роль у регулюванні внутрішньосудинного об'єму крові та судинного тону. Вони збільшують екскрецію натрію нирками, а надлишкова їх кількість інгібує ензим  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-азу. ШЗ секретує мелатонін (МТ) — індол, що виконує ендокринну функцію. Синтез цих гормонів має чітку циркадіанну ритміку, контроль якої здійснюють часові гени. Центральними факторами цієї моделі є дві родини генів: родина генів групи *Period* (*Per*), зокрема *Per1*, *Per2* та *Per3*, та родина генів *Cryptochrome* (*Cry*) — *Cry1* та *Cry2*, а також гени *Clock*, *Bmal1* і *CK1* та інші додаткові групи генів. Зазначені гени переважно експресуються в нейронах супрахіазматичних ядер (СХЯ) гіпоталамуса (Пішак В.П. та співавт., 2012).

Молекулярні механізми генерації циркадіанних сигналів складаються з транскрипційних та трансляційних позитивно-негативних зворотних зв'язків. Базова модель таких зв'язків будується на роботі авторегуляторних петель зворотного зв'язку.

Втрата чи мутація одного з генів призводить до зміни тривалості, сповільнення або взагалі до раптової втрати циркадіанної ритмічності (Oishi K. et al., 2000). Але не завжди мутаційна мінливість супроводжується відсутністю ритму, спочатку виникають явища десинхронізації. У більшості випадків родина генів має певну функціональну надмірність, запас (надлишок), взаємозаміну, що частково компенсує в певних межах дефект одного з генів родини. І лише коли мутаційна зміна торкається двох часових генів, організм втрачає ритмічність (Bae K. et al., 2001; Zheng B. et al., 2001; Albrecht U., 2002).

Світло безпосередньо впливає на експресію часових генів, що забезпечують циркадіанний ритм (Korf H.W. et al., 2003; Miller B.H. et al., 2007). Ці гени регулюють функції клітин, що контролюють експресію генів ключового клітинного циклу поділу й генів апоптозу. Взаємодія MT із часовими генами (*Per*, *Clock*, *Bmal*, *Cry* та ін.) визначає фотоперіодичний контроль циркадіанних і сезонних змін фізіологічних функцій організму (Wiechmann A.F., 2002).

Часові гени беруть участь у гормональній регуляції функцій нирок. Молекулярний механізм, що визначає циркадіанний ритм функціонування дистальних сегментів нефрона (дистальні звивисті каналці, сполучні каналці і кортикальні збірні каналці), виявляє циклічний ритм експресії більшості генів, які контролюють пов'язані з іонним гомеостазом процеси в нирках. У клітинах дистального сегмента нефрона наявні чіткі осциляції експресії таких циркадіанних генів, як *Clock*, *Bmal1*, *Npas2*, *Per*, *Cry*, а також тих, що входять до складу біологічного годинника *Par bZip* транскрипційних чинників *Dlbp*, *Hlf* і *Ref*. Дефіцит *Clock* або зазначених транскрипційних чинників супроводжується істотними змінами експресії ключових регуляторів водно-натрієвого балансу (рецепторів вазопресину V2, аквапорину-2, аквапорину-4 і *LENaC*).

Фізіологічні й фармакологічні дози MT справляють судинорозширювальний ефект. При тривалому зниженні вмісту MT в крові спостерігалось посилення неферментативного вільнорадикального перекисного окиснення біополімерів, напруженість та дисбаланс антиоксидантного захисту, зниження вмісту індикаторів цитолітичного пошкодження. Дослідження показують позитивний вплив MT на систему NO в підтриманні нормального рівня активності пресорних систем — адренергічної й ренін-ангіотензинової. З'ясовано, що хронічне інгібування NO-синтази й, відповідно, зменшення продукції NO призводить до активації цих пресорних систем, що проявляється підвищенням у крові рівня норадреналіну, адреналіну, реніну й розвитком стійкої гіпертензії, введення екзогенного MT у фізіологічній дозі спричиняє протилежні явища.

У механізмах регуляції утворення сечі певне значення має діяльність юктагломерулярного апарату. Тут виробляється фермент із гормоноподібною дією — ренін, що необхідний для утворення ангіотензину II — потужної судинозвужувальної речовини. Одночасно ангіо-

тензин II стимулює вироблення альдостерону, а він, у свою чергу, затримує натрій і воду, що також підвищує системний тиск.

Ренін також стимулює продукцію альдостерону в клубочковій зоні кори надниркових залоз, що посилює реабсорбцію натрію й води в дистальних каналцях і збірних трубках. Це призводить до збільшення обсягу циркулюючої крові й в остаточному підсумку до підвищення артеріального тиску. Вплив реніну можна пригнічувати багатьма способами. Інгібітори синтезу простагландинів, такі як  $\beta$ -адреноблокатори, зокрема анаприлін, можуть знижувати секрецію реніну.

Добовий ритм обміну речовин та енергії регулюють СХЯ гіпоталамуса. Циркадіанний осцилятор розташований у дорзомедіальному відділі СХЯ, де сконцентровані аргінін-вазопресинергічні нейрони. У вентролатеральній ділянці СХЯ також міститься багато нейронів, але вони продукують вазоактивний інтестинальний поліпептид, який причетний до гомеостатичної регуляції (Morin L.P. et al., 2006; Nakagawa H., Okumura N., 2010). Встановлено, що експресія продукту активності гена надранньої відповіді *c-fos* — білка *c-Fos* — у нейронах СХЯ щурів, утримуваних за умов нормальної фотоперіодики (12.00C:12.00T), зазнає досить чітких циркадіанних коливань. Уночі індекс концентрації протеїну в ядрах нейронів майже на третину менший, ніж відповідне значення даного параметра вдень, а різниця між середніми нічним і денним значеннями індексу вмісту *c-Fos* становила близько 25 %. В умовах світлового стресу циркадіанна ритміка активності гена *c-fos* істотно порушується. Індекс концентрації білка *c-Fos* у ядрах нейронів СХЯ вдень є меншим, ніж вночі. Найважливішим чинником, що визначає зрушення інтенсивності експресії гена *c-fos* у нейронах СХЯ в умовах нормальної та експериментально зміненої фотоперіодики, логічно було б вважати рівень MT — гормону ШЗ, що є основним гуморальним медіатором організації циркадіанних ритмів (Пішак В.П., Булик Р.Є., 2008). У разі нормального чергування періодів освітлення та темряви концентрація та вміст *c-Fos* відчутно підвищуються вдень, коли рівень MT у крові є мінімальним. Тому можна припустити, що посилення секреції MT та збільшення його рівня запобігають підвищенню експресії гена *c-fos* та посиленню синтезу відповідного протеїну *c-Fos*. Проте в умовах експериментальної функціональної пінеалектомії (світловий стрес) очікуваний на основі таких міркувань ефект — помітне зростання концентрації та кількості імунопозитивного продукту в нейронах СХЯ — не спостерігається. Основним феноменом у таких умовах є порушення добової ритміки цих показників.

Таким чином, участь часових генів у гормональній регуляції функцій нирок незаперечно чітко окреслена послідовністю фізіологічних процесів. Проте залишається остаточно не з'ясованою послідовність механізмів їх репресії й дерепресії залежно від фотоперіоду, періодичність активування, визначення головних і підпорядкованих генних ефектів.