

ОСНОВНІ ДОСЯГНЕННЯ ВІДДІЛУ:

Співробітники відділу патоморфології та генетики ендокринних захворювань мають багаторічний досвід роботи в галузі дослідження цукрового діабету 2 типу, його гормонально-метаболічних та генетичних особливостей. Верифіковано значущий внесок генетичних варіантів в локусі +276G>T гена адипонектину до потенційного ризику розвитку цукрового діабету 2 типу в загальній популяції [М.Ю. Горшунська, Ю.І. Караценцев, Н.О. Кравчун та ін., 2013]. Визначено внесок генетичної компоненти до формування схильності розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у діабетичного загалу за одонуклеотидних поліморфізмів +276G>T гена ADIPOQ, що дає змогу розглядати гомозиготність як чинник підвищеного ризику щодо розвитку НАЖХП на тлі цукрового діабету 2 типу [Т.В. Тижненко, М.Ю. Горшунська, Ж.А. Лещенко та ін., 2013]. Відповідно отриманим попереднім даним щодо розпочатого генотипування за одонуклеотидним поліморфізмом -11391 G>A в промоторній зоні гена ADIPOQ частоти алелей серед хворих на цукровий діабет 2 типу за наявності НАЖХП не відрізняються від практично здорових осіб, що потребує подальшого дослідження. Розраховані нами частоти по поліморфізму

-11391 G>A гена ADIPOQ узгоджуються з літературними даними, щодо частоти мінорного алеля А та частотами реєстрації генотипів по поліморфізму -11391 G>A гена ADIPOQ [Н.О. Кравчун, Ю.І. Караченцев, Л.О. Атраментова, 2012]. Встановлено, що гомозиготні носії одонуклеотидних поліморфізмів -11391AA, хворі на цукровий діабет 2 типу за наявності НАЖХП, мали більш низькі рівні адипонектину, ніж гомозиготи -11391GG та гетерозиготи -11391GA. Отримані результати щодо одонуклеотидних поліморфізмів -11391 G>A гена ADIPOQ та їх співставлення з даними інших клінічних розробок засвідчують специфічне значення досліджуваної популяції. [Т.В. Тижненко, Л.О. Атраментова, Ю.І. Караченцев, Н.О. Кравчун та ін., 2014]. Розроблені математичні моделі для оцінки ризику розвитку НАЖХП у хворих на цукровий діабет 2 типу [Л.О. Атраментова, Н.О. Кравчун, В.В. Полторак, М.Ю. Горшунська, Е.З. Йенсен та ін., 2015]. Досліджено одонуклеотидні поліморфізми гена фактору TNF- α у хворих на цукровий діабет 2 типу за наявності та відсутності НАЖХП. Визначено внесок генетичної компоненти до формування схильності розвитку цукрового діабету 2 типу за одонуклеотидного поліморфізму -308 G/A гена TNF- α , що дає змогу розглядати носійство алеля А, як чинник підвищеного ризику щодо розвитку цукрового діабету 2 типу [Т.В. Тижненко, М.Ю. Горшунська, А.О. Черняєва, Н.О. Кравчун та ін., 2015]. Не виявлено зв'язку досліджуваного поліморфізму з ризиком розвитку НАЖХП. Отримані дані дають змогу припустити, що досліджуваний поліморфізм -308 G>A гена TNF- α більшою мірою асоціюється з ризиком розвитку цукрового діабету 2 типу, а виникнення чи прогресування НАЖХП в першу чергу залежить від метаболічного дисбалансу, а не від впливу досліджуваного поліморфізму. Доведено відсутність достовірних відмінностей концентрації циркулюючого TNF- α за умов макро-/мікросудинних ускладнень внаслідок НАЖХП, що свідчить про провідний вплив інсулінорезистентності та дисглікемії на вищезазначені параметри хронічного запального процесу. у хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений НАЖХП. Проведене дослідження свідчить про наявність додаткових факторів, що модулюють загальний рівень прозапального цитокіну TNF- α в циркуляції хворих на цукровий діабет 2 типу, обтяжених НАЖХП, на фоні серцево-судинних ускладнень. Також не виявлено внеску генетичної складової у формування серцево-судинних ускладнень за одонуклеотидним поліморфізмом -308 G>A гена TNF- α у хворих на цукровий діабет 2 типу за наявності та відсутності НАЖХП [Tyzhnenko T., Misiura K., Kravchun N. et al., 2023].

Вивчено зв'язок між варіантом промотора -2548G>A (rs7799039) гена лептину людини (LEP) з рівнями лептину у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки, та встановлено, що у хворих на цукровий діабет 2 типу з НАЖХП у носіїв генотипу GG поліморфного локусу G2548A гена LEP спостерігався найвищий рівень лептину (159,15 нг/мл), порівняно з іншими генотипами. Це дає змогу

припустити, що алель G асоціюється з підвищенням рівня лептину в крові пацієнтів з НАЖХП. Це дослідження показало, що жінки з цукровим діабетом 2 типу з генотипом GG за поліморфним варіантом G-2458A гена LEP мають у 3,4 рази вищий рівень лептину, ніж чоловіки з таким же генотипом ($p < 0,03$). Отримані дані щодо поліморфного варіанту 2548G>A гена LEP можуть бути покладені в основу персоналізованої профілактики та формування груп ризику щодо розвитку НАЖХП [Tuzhnenko T., Misiura K., Kravchun N. et al., 2022].

На моделі соціально-емоційного стресу вагітних самиць показано, що гестаційний стрес матерів на найбільш ранніх етапах вагітності, призводячи до формування фетоплацентарної недостатності та гіперглюкокортикоїдного оточення плода, суттєво змінює післянатальний сомато-статевий розвиток та функціонування органів гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової, гіпоталамо-гіпофізарної та репродуктивної систем особин обох статей.

Доведено, що нащадкам гестаційно стресованих матерів притаманні порушення інсулін-продукуючого апарату підшлункових залоз, розвиток лептинорезистентності на центральному рівні, девіація харчової поведінки та формування гіпертрофічно-гіперпластичного ожиріння з ознаками неспецифічного запалення на тлі встановлення «економного типу» енерговитрат, що складає патогенетичну основу розвитку метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу. Експериментально підтверджена потенціуюча роль екзогенної фруктози для розвитку лептинорезистентності та ожиріння у осіб молодого віку.

Показано, що стрес на ранніх етапах внутрішньоутробного розвитку впливає на післянатальну динаміку формування опорно-рухового апарату, створює передумови для активації процесів деструкції хрящової та кісткової тканини ще в репродуктивному віці. Доведено, що зміни в системі нейротрансмітерів у гестаційно стресованих нащадків обумовлюють їх емоційну нестабільність та складають нейрохімічну основу формування підвищеної залежності від алкоголю.

Запропоновано концепцію «синдрому стресованих нащадків», який об'єднує всі негативні фенотипові ознаки наслідків гіперкортикоїдного імпринтингу плода під час його розвитку *in utero*. Основу синдрому складають численні зміни в нейроендокринній системі, що клінічно проявляються в формуванні метаболічного синдрому та зниженні адаптаційних можливостей організму.

На моделі пасивного тютюнопаління у вагітних самиць доведено, що виражені структурно-функціональні зміни в плацентах самиць, оброблених ніотином та комплексом токсичних речовин, що виділяються при згорянні сигарет, є причиною інтоксикації організму нащадків, яка обумовлює дуже високий відсоток їх загибелі в ранньому післянатальному періоді (аналог синдрому раптової смерті новонароджених) та структурно-функціональні зміни в щитоподібній та статевих залозах у післянатальному житті нащадків.

Зроблено висновок про приналежність нащадків матерів, в організм яких під час вагітності потрапляють, пасивним шляхом з навколишнього середовища, продукти згоряння тютюнових виробів, до групи ризику розвитку тиропатій ще в молодому віці.

Теоретично обґрунтовано склад та розроблена технологія створення, а також проведені експериментальні дослідження нової фармацевтичної композиції, що захищає плаценту вагітної від ушкоджуючого впливу продуктів тютюнопаління, створюючи сприятливі умови для внутрішньоутробного розвитку плода.