

УДК 577.112.7:616

Д.О. Мінченко^{1,2}, О.С. Гнатюк², О.В. Тяжка¹, О.Г. Мінченко²

Рівень експресії генів *CLU*, *PCOLCE*, *COL5A1* та *TYMP* у клітинах крові підлітків з ожирінням за резистентності до інсуліну

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна;²Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):127-130; doi10.15574/SP.2015.71.127

Мета — дослідити рівень експресії генів, що кодують протеїни позаклітинного матриксу (*CLU*, *COL5A1*, *PCOLCE* та *TYMP*), у клітинах крові підлітків з ожирінням як за нормальної, так і порушеної чутливості до інсуліну.

Пацієнти і методи. Дослідження проведено на трьох групах підлітків чоловічої статі віком біля 14 років: без ознак ожиріння (контроль) та з ожирінням, що мали як нормальну, так і порушену чутливість до інсуліну. РНК виділяли із клітин крові і рівень експресії генів визначали методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції.

Результати. Показано, що рівень експресії гена *PCOLCE* збільшується у півтора рази, а гена *COL5A1*, навпаки, знижується у клітинах крові підлітків за умов ожиріння і нормальної чутливості до інсуліну у порівнянні з контрольною групою. У той же час, рівень експресії генів *CLU* та *TYMP* істотно не змінюється за цих експериментальних умов. За умов розвитку резистентності до інсуліну на фоні ожиріння спостерігається подальше зниження рівня експресії гена *COL5A1* та зменшення рівня експресії генів *PCOLCE* і *TYMP* у клітинах крові при порівнянні з групою підлітків, що мали ожиріння з нормальною чутливістю до інсуліну. Більше того, зміни в експресії гена *COL5A1* були більш виразними порівняно з іншими дослідженими генами.

Висновки. Встановлено, що рівень експресії генів поліфункціональних протеїнів позаклітинного матриксу *COL5A1* та *PCOLCE*, задіяних у регуляції процесів проліферації та ангиогенезу, суттєво порушується в клітинах крові підлітків за умов ожиріння як з нормальною, так і пригніченою чутливістю до інсуліну, причому з резистентністю до інсуліну за умов ожиріння асоціюються зміни в експресії всіх досліджених генів, що свідчить про їх причетність до розвитку резистентності до інсуліну.

Ключові слова: ожиріння, підлітки, резистентність до інсуліну, експресія генів, *CLU*, *PCOLCE*, *COL5A1*, *TYMP*, клітини крові.

Вступ

Розвиток ожиріння та його метаболічних ускладнень є однією з найважливіших проблем сьогодення у всьому світі і супроводжується численними порушеннями процесів метаболізму та проліферації, зокрема, у жировій тканині [1,12]. Більше того, дослідження, проведені на молекулярному та клітинному рівнях, продемонстрували наявність взаємозв'язків між метаболічними порушеннями за ожиріння і його ускладнень (резистентності до інсуліну і діабету 2-го типу) та дисрегуляцією ключових регуляторних механізмів шляхом змін в експресії великої кількості генів [5,9,11]. Як і багато інших захворювань, ожиріння та його метаболічні ускладнення, є результатом тісної взаємодії певних генетичних факторів і різноманітних зовнішніх чинників, хоча і дисрегуляція метаболізму, своєю чергою, може призводити до певних змін у функціонуванні регуляторних механізмів клітин на різних рівнях [4,6,9]. Відомо, що адіпогенез, як і процеси транспорту та метаболізму глюкози і ліпідів, а також багато інших, включаючи процеси проліферації, контролюються сіткою регуляторних факторів, тісно взаємопов'язаних [4,6,9]. Раніше було показано, що за умов ожиріння без порушення толерантності до інсуліну в клітинах крові дітей посилюється експресія генів альдолази С та *TIGAR*, який є залежним від *TP53* регулятором гліколізу та апоптозу, а з резистентністю до інсуліну за умов ожиріння асоціюються зміни в рівні експресії генів гліколізу *ENO1* та *ENO2* [1].

Ріст жирової тканини спостерігається в центрі ожиріння, і накопичення жиру викликає локальне хронічне запалення та дисрегуляцію адіпоцитокінів, причетних до розвитку метаболічного синдрому, а це може призводити і до порушення експресії генів у клітинах крові [3]. У зв'яз-

ку з цим пізнання детальних молекулярних механізмів порушення процесів метаболізму на клітинному та системному рівнях буде сприяти з'ясуванню як природи ожиріння, так і його метаболічних ускладнень, а також розробці нових стратегій лікування й профілактики цих захворювань.

Відомо, що ключові регуляторні фактори, такі як *COL5A1*, *PCOLCE*, *CLU* та *TYMP/ECGF1*, є поліфункціональними, залежними від стресу, протеїнами і контролюють різні метаболічні шляхи, включаючи процеси проліферації, міграції та смерті клітин, причому цілий ряд функцій виконують і у клітинах [2,7,8,10]. Так, кластерін (*CLU*) є секреторним шапероном і бере участь у контролі ангиогенезу, процесів проліферації та міграції клітин, а також впливає на рівень жирних кислот у плазмі крові [8]. Важлива роль у регуляції міжклітинної взаємодії, ангиогенезу та проліферації була продемонстрована для *COL5A1*, який є поліфункціональним протеїном, може змінювати ефективність дії низки факторів росту, а також інсуліну, зв'язуючись із ним [2]. Ген *PCOLCE* кодує енхансер С-ендопептидази проколагену, що є протеїном позаклітинного матриксу, стимулює дозрівання проколагену і може проявляти інгібіторну активність щодо металопротеїназ [7]. Тимідинфосфорилаза (*TYMP*), що відома ще як фактор росту ендотеліальних клітин (*ECGF1*), є ангиогенним фактором і стимулює ріст ендотеліальних клітин та ангиогенез [10].

Слід зазначити, що характерною особливістю як ожиріння, так і асоційованої з ним резистентності до інсуліну, а також ряду інших патологічних станів, є порушення дозрівання протеїнів у ендоплазматичному ретикулумі і накопичення в ньому не згорнутих або неправильно згорнутих протеїнів, що отримало назву стресу ендоплаз-

матичного ретикулуму [4,13,14]. Саме цей стрес є вагомим фактором виникнення резистентності до інсуліну, як і багатьох метаболічних порушень за ожиріння, оскільки за стресу ендоплазматичного ретикулуму порушуються сигнальні шляхи від рецептора інсуліну [1,4,12]. Стрес ендоплазматичного ретикулуму є чинником, що контролює експресію великої кількості генів, в тому числі і генів, контролюючих метаболізм глюкози, і пов'язує між собою ожиріння та його ускладнення [4,12]. Водночас детальні молекулярні механізми участі різних генів у розвитку ожиріння та його ускладнень не зовсім з'ясовані і заслуговують на подальше детальне вивчення.

Мета роботи – вивчити рівень експресії генів поліфункціональних протеїнів позаклітинного матриксу CLU, PCOLCE, COL5A1 та TYMP у клітинах крові підлітків із нормальною або порушеною чутливістю до інсуліну на фоні ожиріння у порівнянні з групою дітей без ознак ожиріння для виявлення тих генів, зміна експресії яких може бути пов'язана як з розвитком ожиріння, так і резистентності до інсуліну.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь діти чоловічої статі віком близько 14 років, які були розділені на три групи (по п'ять у кожній групі). Перша, контрольна, група включала нормальних дітей без ознак ожиріння з індексом маси тіла $18,7 \pm 0,12$ кг/м². До другої групи були відібрані підлітки, що мали ожиріння і нормальну чутливість до інсуліну, а індекс маси тіла дорівнював $31,0 \pm 0,40$ кг/м². Третя група дітей мали ожиріння (індекс маси тіла $34,2 \pm 2,39$ кг/м²) і характеризувалися резистентністю до інсуліну. Обстеження пацієнтів і отримання біологічного матеріалу було проведено в ДЗ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» з дотриманням усіх біотичних вимог. Встановлено, що індекс маси тіла був значно більшим в обох групах дітей з ожирінням (+66 та +83%, відповідно для груп з нормальною чутливістю до інсуліну та з резистентністю до інсуліну; $P < 0,05$ в обох випадках) при порівнянні з контрольною групою дітей. Більше того, індекс резистентності до інсуліну був більшим у 3,7 разу ($p < 0,05$) у групі дітей з ожирінням і порушеною чутливістю до інсуліну порівняно з контрольних групою дітей та у 3,2 разу ($p < 0,05$) порівняно з групою дітей з ожирінням і нормальною чутливістю до інсуліну. Подібні результати були отримані і при дослідженні рівня інсуліну у крові натщесерце: відсутність істотних змін у дітей з ожирінням і нормальною чутливістю до інсуліну, але суттєве збільшення рівня інсуліну (у 3,3 разу; $p < 0,05$) у дітей, що мали ожиріння, ускладнене резистентністю до інсуліну, при порівнянні з контрольною групою дітей.

РНК із крові виділяли за допомогою реагенту Trisol (Invitrogen, США) згідно з протоколом виробника. Експресію генів TIMP1, TIMP2, THBS1 та THBS2, а також бета-актину, як контрольного гена, досліджували методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції (у реальному часі), яку проводили на апараті «The 7900 HT Fast Real-Time PCR System» (Applied Biosystems), використовуючи для проведення реакції Absolute QPCR SYBR-Green Mix (Thermo Scientific, Великобританія) та пари специфічних для кожного гена праймерів, які були отримані з компанії Sigma-Aldrich (США). Для синтезу комплементарної ДНК (кДНК) використовували тотальну РНК із клітин крові як матрицю та набір QuaniTect Reverse Transcription (QIAGEN, Німеччина), в якому передбачено етап, що забезпечує елімінацію можливих залишків геномної ДНК.

Дослідження експресії мРНК CLU (clusterin), відомого ще як APOJ (apolipoprotein J), проводили із такими

праймерами 5'– ACATTTGGTGCCAGAGAAGTC -3' – прямий та 5'– CTGTGGTCCAGGGAAAGGTA -3' – зворотний (GenBank NM_001831), PCOLCE (procollagen C-endopeptidase enhancer) – прямий 5'– AGGCTTCCTGCTCTGGTACA -3' і зворотний 5'– GCTCCAGGTCAAACCTTCTCG -3' (GenBank NM_002593), COL5A1 (collagen, type V, alpha 1) – прямий 5'– AAGGAGACATGGGCATCAAG -3' та зворотний 5'– GGAAATCCAGGGAATCCAAT -3' (GenBank NM_000093), а TYMP (thymidine phosphorylase), відомого ще як ECGF1 (endothelial cell growth factor 1, platelet-derived), - 5'– GCACCTTGGATAAGCTGGAG -3' – прямий та 5'– TGAGAATGGAGGCTGTGATG -3' – зворотний (GenBank NM_001953). Відносну кількість транскриптів досліджених генів нормалізували за рівнем експресії бета-актину (ACTB), для ампліфікації якого використовували такі праймери: прямий – 5'– GGACTTCGAGCAAGAGATGG -3' та зворотний – 5'– AGCACTGTGTTGGCGTACAG -3', і результати представляли у відсотках від контролю (100%) як $M \pm m$. Аналіз результатів виконували за допомогою спеціальної комп'ютерної програми Differential expression calculator, а статистичний аналіз, як описано раніше [14].

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження з вивчення експресії генів поліфункціональних протеїнів позаклітинного матриксу в клітинах крові підлітків з ожирінням, які мали як нормальну, так і порушену чутливість до інсуліну, проведені для виявлення можливих молекулярних механізмів розвитку ожиріння та його метаболічних ускладнень, пов'язаних із порушенням чутливості до інсуліну. За даними рис. 1, рівень експресії гена COL5A1 знизився (-15%; $p < 0,05$), а гена TYMP істотно не змінився в клітинах крові дітей за умов ожиріння без ознак резистентності до інсуліну порівняно з контрольною групою. Водночас порушення чутливості до інсуліну на фоні ожиріння асоціювалося з більш виразними змінами в рівні експресії гена COL5A1 (-38%; $p < 0,01$), а також зі зниженням рівня експресії гена TYMP

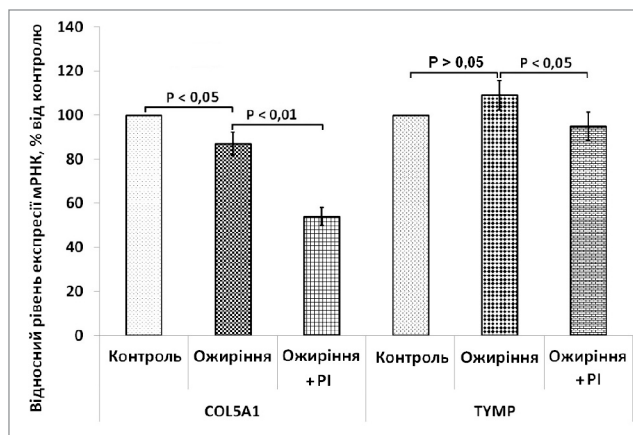


Рис. 1. Відносний рівень експресії генів альфа субодиноці колагену типу V (COL5A1) та тимідинфосфорилази (TYMP), відомого ще як ECGF1 (фактор росту ендотеліальних клітин 1, що походить із тромбоцитів) у клітинах крові дітей чоловічої статі з ожирінням без порушення чутливості до інсуліну (Ожиріння), а також з ожирінням, ускладненим резистентністю до інсуліну (Ожиріння + PI), за даними кількісної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. Контролем слугувала група підлітків без ознак ожиріння (Контроль). Величину експресії цих генів нормалізували за експресією бета-актину, причому рівень експресії генів COL5A1 та TYMP у контролі був прийнятим за 100%; $n=5$.

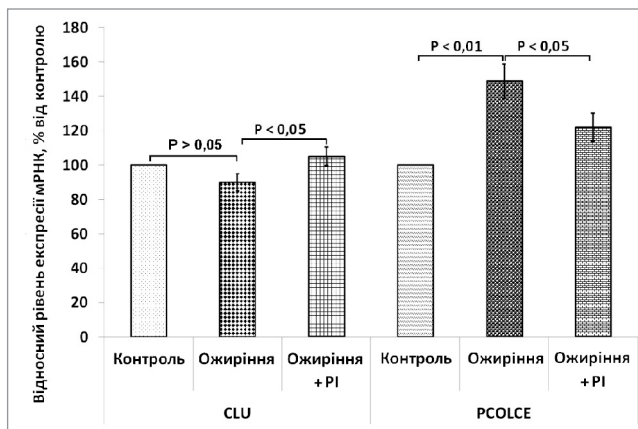


Рис. 2. Відносний рівень експресії генів кластерину (CLU), відомого ще як аполіпопротеїн J (APOJ), та енхансера С-ендопептидази проколагену (PCOLCE) у клітинах крові підлітків з ожирінням без порушення чутливості до інсуліну (Ожиріння), а також з ожирінням, ускладненим резистентністю до інсуліну (Ожиріння + PI), за даними кількісної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. Контролем слугувала група підлітків без ожиріння (Контроль). Величину експресії генів CLU та PCOLCE нормалізували за рівнем експресії бета-актину, причому рівень експресії цих генів у контролі був прийнятим за 100%; $n=5$.

(-15%; $p<0,05$) порівняно з групою дітей з ожирінням без істотних змін у чутливості до інсуліну.

Результати дослідження рівня експресії генів кластерину (CLU) наведено на рис. 2. Встановлено, що рівень експресії цього генів у клітинах крові за умов ожиріння без порушення чутливості до інсуліну істотно не змінився порівняно з контрольною групою підлітків. Водночас, рівень експресії генів PCOLCE за цих температурних умов збільшився (+49%; $p<0,01$; рис. 2). Також показано, що за умов ожиріння, ускладненого резистентністю до інсуліну, рівень експресії обох досліджених генів змінився, причому в протилежних напрямках. Так, рівень експресії генів CLU у клітинах крові за умов резистентності до інсуліну збільшився на 17% ($p<0,05$), а генів PCOLCE, навпаки, знизився (-18%; $p<0,05$) порівняно з групою підлітків з ожирінням і нормальною чутливістю до інсуліну (рис. 2).

Зниження рівня експресії генів COL5A1 у клітинах крові за умов ожиріння, як і виявлені зміни в експресії генів CLU, COL5A1, PCOLCE та TYMP за резистентності

до інсуліну на фоні ожиріння, свідчить про важливий внесок досліджених генів у розвиток ожиріння та його метаболічних ускладнень, що узгоджується з даними інших авторів про участь цих протеїнів позаклітинного матриксу в регуляції численних процесів у клітинах не лише в нормі, але й за різноманітних патологій [2,8,10].

Виявлене нами зниження рівня експресії генів COL5A1 та підвищення — генів PCOLCE у клітинах крові підлітків з ожирінням за нормальної чутливості до інсуліну і ще більше зниження рівня експресії генів COL5A1 за умов резистентності до інсуліну також узгоджується з функцією цих протеїнів позаклітинного матриксу [2,7], і зміна їх експресії може бути причетна як до розвитку ожиріння, так і до появи резистентності до інсуліну, оскільки ці протеїни контролюють процеси ангиогенезу та проліферації, взаємодіючи з іншими регуляторними факторами.

Таким чином, результати даної роботи вказують на те, що за умов ожиріння у клітинах крові дітей чоловічої статі змінюється рівень експресії групи генів (CLU, COL5A1, PCOLCE та TYMP), які кодуєть протеїни позаклітинного матриксу і відіграють важливу роль у регуляції процесів проліферації та ангиогенезу. Більше того, з розвитком резистентності до інсуліну на фоні ожиріння корелюють зміни в експресії усіх досліджених генів, причому більшою мірою генів COL5A1, хоча детальні молекулярні механізми розвитку ожиріння у підлітків, як і його метаболічних ускладнень, зокрема резистентності до інсуліну, заслуговують на подальше всебічне вивчення.

Висновки

Встановлено, що в клітинах крові підлітків за умов ожиріння і нормальної чутливості до інсуліну посилюється експресія генів PCOLCE, а генів COL5A1 — знижується порівняно з контрольною групою дітей, причому більш виражені зміни виявлені для генів PCOLCE.

Розвиток резистентності до інсуліну за умов ожиріння призводить до подальшого зниження рівня експресії генів COL5A1 і до зниження рівня експресії генів PCOLCE та TYMP у клітинах крові підлітків при порівнянні з групою дітей, що мали ожиріння і нормальну чутливість до інсуліну.

Отримані результати свідчать про те, що в клітинах крові за умов ожиріння порушується експресія групи генів, які кодуєть поліфункціональні протеїни позаклітинного матриксу і контролюють процеси ангиогенезу й проліферації, і що резистентність до інсуліну за умов ожиріння асоціюється зі змінами в рівні експресії генів CLU, COL5A1, PCOLCE та TYMP.

ЛІТЕРАТУРА

1. Експресія генів ALDOC, TIGAR, ENO1 та ENO2 у крові дітей чоловічої статі з ожирінням, ускладненим резистентністю до інсуліну / О.В. Тяжка, Д.О. Мінченко, О.С. Молявко [та ін.] // Сучасна педіатрія. — 2014. — № 6 (62). — С. 112—115.
2. A collagen-remodeling gene signature regulated by TGF- β signaling is associated with metastasis and poor survival in serous ovarian cancer / D.J. Cheon, Y. Tong, M.S. Sim, J. Dering [et al.] // Clin. Cancer Res. — 2014. — Vol. 20, № 3. — P. 711—723.
3. A pilot investigation of visceral fat adiposity and gene expression profile in peripheral blood cells / M. Yamaoka, N. Maeda, S. Nakamura [et al.] // PLoS One. — 2012. — Vol. 7, № 10. — P. e47377.
4. Adipose hypothermia in obesity and its association with period homolog 1, insulin sensitivity, and inflammation in fat / M. Yamaoka, N. Maeda, Y. Takayama [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol. 9, № 11. — P. e112813.
5. Circadian rhythms, sleep, and metabolism / W. Huang, K.M. Ramsey, B. Marcheva, J. Bass // J. Clin. Invest. — 2011. — Vol. 121, № 6. — P. 2133—2141.
6. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes / U. Ozcan, Q. Cao, E. Yilmaz [et al.] // Science. — 2004. — Vol. 306, № 5695. — P. 457—461.
7. Extended interaction network of procollagen C-proteinase enhancer-1 in the extracellular matrix / R. Salza, F. Peysselon, E. Chautard [et al.] // Biochem. J. — 2014. — Vol. 457, № 1. — P. 137—149.
8. Far-infrared radiation inhibits proliferation, migration, and angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells by suppressing secretory clusterin levels / S. Hwang, D.H. Lee, I.K. Lee [et al.] // Cancer Lett. — 2014. — Vol. 346, № 1. — P. 74—83.
9. Impairment of peripheral circadian clocks precedes metabolic abnormalities in ob/ob mice / H. Ando, M. Kumazaki, Y. Motosugi [et al.] // Endocrinology. — 2011. — Vol. 152, № 4. — P. 1347—1354.
10. Interferon-alpha enhances 5'-deoxy-5-fluorouridine-induced apoptosis by ERK-dependent upregulation of thymidine phosphorylase / Y. Zhu, L. Xu, Y. Fan [et al.] // Biomed. Res. Int. — 2013. — Vol. 132. — P. 132—139.

11. Kovac J. A time to fast, a time to feast: the crosstalk between metabolism and the circadian clock / J. Kovac, J. Husse, H. Oster // *Mol. Cells.* — 2009. — Vol. 282. — P. 75–80.
12. Lee J. Unfolded Protein Response Signaling and Metabolic Diseases / J. Lee, U. Ozcan // *J. Biol. Chem.* — 2014. — Vol. 289, № 3. — P. 1203–1211.
13. Mani? S.N. Cellular mechanisms of endoplasmic reticulum stress signaling in health and disease. 3. Orchestrating the unfolded protein response in oncogenesis: an update / S.N. Mani?, J. Lebeau, E. Chevet // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2014. — Vol. 307, № 10. — P. 901–907.
14. Oxidized phospholipids stimulate angiogenesis via induction of VEGF, IL-8, COX-2 and ADAMTS-1 metalloprotease, implicating a novel role for lipid oxidation in progression and destabilization of atherosclerotic lesions / V.N. Bochkov, M. Philippova, O. Oskolkova [et al.] // *Circ. Res.* — 2006. — Vol. 99, № 8. — P. 900–908.
15. The expression of TIMP1, TIMP2, VCAN, SPARC, CLEC3B and E2F1 in subcutaneous adipose tissue of obese males and glucose intolerant / D. Minchenko, O. Ratushna, Y. Bashta [et al.] // *CellBio.* — 2013. — Vol. 2, № 2. — P. 25–33.

Уровень экспрессии генов CLU, PCOLCE, COL5A1 и TYMP в клетках крови у подростков с ожирением при резистентности к инсулину

Д.А. Минченко^{1,2}, О.С. Гнатюк², А.В. Тяжкая¹, А.Г. Минченко²

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

²Институт биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины, г. Киев, Украина

Цель — изучить уровень экспрессии генов, кодирующих протеины внеклеточного матрикса (CLU, COL5A1, PCOLCE та TYMP), в крови подростков при ожирении с нормальной и нарушенной чувствительностью к инсулину.

Материалы и методы. Исследования проведены на трех группах подростков в возрасте около 14 лет: без признаков ожирения (контроль) и с ожирением, которые имели как нормальную, так и нарушенную чувствительностью к инсулину. РНК выделяли из клеток крови, а уровень экспрессии генов определяли методом количественной полимеразной цепной реакции.

Результаты. Показано, что уровень экспрессии гена PCOLCE увеличивается в полтора раза, а гена COL5A1, наоборот, снижается в клетках крови подростков при ожирении и нормальной чувствительности к инсулину по сравнению с контрольной группой. В то же время уровень экспрессии генов CLU и TYMP существенно не изменяется при этих экспериментальных условиях. Развитие резистентности к инсулину на фоне ожирения приводит к дополнительному снижению уровня экспрессии гена COL5A1 и снижению уровня экспрессии генов PCOLCE и TYMP в клетках крови по сравнению с группой детей с ожирением и нормальной чувствительностью к инсулину. Более того, изменения в экспрессии гена COL5A1 были более выраженными по сравнению с другими исследованными генами.

Выводы. Установлено, что уровень экспрессии генов полифункциональных протеинов внеклеточного матрикса COL5A1 и PCOLCE, задействованных в регуляции процессов пролиферации и ангиогенеза, существенно нарушается в клетках крови подростков с ожирением и нормальной, а также угнетенной чувствительностью к инсулину. С развитием резистентности к инсулину при ожирении ассоциируются изменения в экспрессии всех изученных генов, что свидетельствует об их причастности к развитию резистентности к инсулину.

Ключевые слова: ожирение, подростки, резистентность к инсулину, экспрессия генов, CLU, PCOLCE, COL5A1, TYMP, клетки крови.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.7(71):127-130; doi10.15574/SP.2015.71.127

Development of insulin resistance in the obese adolescents changes the expression level of CLU, PCOLCE, COL5A1 and TYMP genes in blood cells

D.O. Minchenko^{1,2}, O.S. Hnatiuk², O.V. Tiazhka¹, O.H. Minchenko²

¹National O.O. Bohomolets Medical University, Kyiv, Ukraine;

²Palladin Institute of Biochemistry National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Purpose — to study the expression of genes encoded proteins of extracellular matrix (CLU, COL5A1, PCOLCE та TYMP) in blood cells of obese adolescents with normal and impaired insulin sensitivity.

Patients and methods. For this study were used three groups of adolescent boys with mean age 14 years: normal (control) and obese individuals with normal and impaired insulin sensitivity. RNA was extracted from blood cells and the levels of gene expressions were studied using quantitative real-time polymerase chain reaction.

Results. It was shown that the expression level of PCOLCE gene is increased in 1.5 fold, but COL5A1 gene — decreased in the blood cells of obese adolescent boys with normal insulin sensitivity as compared to control group. At the same time, the expression level of CLU та TYMP genes significantly does not changed at these experimental conditions. Insulin resistance in obese boys leads to additional down-regulation of COL5A1 gene expression and decreased expression of PCOLCE i TYMP genes in the blood cells as compared to obese patients with normal insulin sensitivity. Moreover, the changes in TIMP2 and THBS1 were more robust as compared to other studied genes.

Conclusions. It was shown the expression level of polyfunctional proteins of extracellular matrix COL5A1 and PCOLCE, which control cell proliferation and angiogenesis, are significantly deregulated in blood cells in obese adolescents with normal and suppressed insulin sensitivity and that insulin resistance in obesity is associated with changes in the expression level of all studied genes, which can contribute to the development of insulin resistance.

Key words: obesity, adolescents, insulin resistance, gene expressions, CLU, PCOLCE, COL5A1, TYMP, blood cells.

Сведения об авторах:

Минченко Дмитрий Александрович — к.мед.н., доц. каф. педиатрии № 1 НМУ им. А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8-а; тел. (044)465-17-89.

Гнатюк Оксана Сергеевна — инженер-биохимик отдела молекулярной биологии Института биохимии им. О.В. Палладина НАН Украины. Адрес: г. Киев, ул. Леонтовича, 9; тел. (044) 265-61-51.

Тяжкая Александра Васильевна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии № 1 НМУ им. А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8-а; тел. (044) 465-17-88.

Минченко Александр Григорович — д.биол.н., проф., зав. отдела молекулярной биологии Института биохимии им. О.В. Палладина НАН Украины. Адрес: г. Киев, ул. Леонтовича, 9; тел. (044) 265-61-51.

Статья поступила в редакцию 2.11.2015 г.