

УДК 577.112.7:616

Д.О. Мінченко^{1,2}, Ю.М. Вілецька², В.В. Давидов³, О.Г. Мінченко²
Експресія генів TLR2, TLR4, TNF та ADD3
у підлітків і дорослих чоловіків з ожирінням
за умов різної чутливості до інсуліну

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, м. Київ³ДЗ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.6(86):147-152; doi 10.15574/SP.2017.86.147

Мета: дослідити рівень експресії генів, що кодують рецептори TLR2 та TLR4, а також фактор некрозу пухлин TNF та аддуцин ADD3, у лімфоцитах крові підлітків та у підшкірній жировій тканині дорослих чоловіків з ожирінням, як за нормальної, так і порушеної чутливості до інсуліну.

Пацієнти і методи. Дослідження проведені на трьох групах підлітків чоловічої статі віком біля 14 років та трьох групах дорослих чоловіків віком біля 45 років: нормальних без ознак ожиріння (контроль) та з ожирінням і нормальною чутливістю до інсуліну, а також із ожирінням, ускладненим резистентністю до інсуліну. РНК виділяли із лейкоцитів крові та підшкірної жирової тканини, а рівень експресії генів визначали методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. Визначали також коефіцієнт кореляції між змінами в експресії генів та індексом маси тіла й резистентністю до інсуліну.

Результати. Встановлено, що рівень експресії генів TLR2 та TLR4 збільшується, а генів TNF та ADD3, навпаки, знижується у лімфоцитах підлітків за умов ожиріння і нормальної чутливості до інсуліну порівняно з контрольною групою. За цих самих умов у підшкірній жировій тканині дорослих чоловіків виявлені подібні зміни для генів TLR2 та ADD3, в той час як рівень експресії гена TLR4 зменшується, а гена TNF — збільшується. Розвиток резистентності до інсуліну на тлі ожиріння змінює рівень експресії лише генів ADD3 у лімфоцитах і TNF у жировій тканині. Зміни в експресії досліджених генів у лімфоцитах підлітків за умов ожиріння корелюють зі змінами індексу маси тіла (TLR2 — позитивно, а TNF та ADD3 — негативно), але з резистентністю до інсуліну на тлі ожиріння позитивно корелюють лише зміни в експресії гена ADD3 у лімфоцитах.

Висновки. Рівень експресії генів TLR2, TLR4, TNF та ADD3, які задіяні у багатогранній регуляції процесів метаболізму і захисних реакціях організму, суттєво порушується у лімфоцитах підлітків та підшкірній жировій тканині дорослих чоловіків з ожирінням, як за нормальної, так і зниженої чутливості до інсуліну, але з резистентністю до інсуліну корелюють лише зміни в експресії генів ADD3 у лімфоцитах підлітків.

Ключові слова: ожиріння, резистентність до інсуліну, підлітки і дорослі чоловіки, експресія генів, TLR2, TLR4, TNF, ADD3, лімфоцити, жирова тканина.

The expression of TLR2, TLR4, TNF and ADD3 genes in the obese adolescents and adult men with different sensitivity to insulin

D.O. Minchenko^{1,2}, Y.M. Viletska², V.V. Davydov², O.H. Minchenko²

¹ Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine² Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv³ SI «Institute of children and adolescent health care of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Objective. To study the expression of genes encoded TLR2 and TLR4 receptors as well as tumor necrosis factor (TNF) and adducin ADD3 in lymphocytes of obese adolescents and adult men with normal and impaired insulin sensitivity.

Materials and methods. Three groups of adolescent boys with mean age 14 years and three groups of adult men with mean age 45 years were examined for this study: healthy persons with no signs of obesity (control group), obese individuals with normal insulin sensitivity and with impaired insulin sensitivity. RNA was extracted from white blood cells and subcutaneous adipose tissue, and the levels of gene expressions were studied using quantitative real-time polymerase chain reaction. Correlation coefficient between changes of gene expression and body mass index, as well as insulin resistance, was detected.

Results: It was shown that the expression level of *TLR2* and *TLR4* genes increased, but *TNF* and *ADD3* genes decreased in lymphocytes of obese adolescents with normal insulin sensitivity as compared to the control group. Under the same conditions in subcutaneous adipose tissue of adult men similar changes of *TLR2* and *ADD3* genes were detected, but the level of *TLR4* gene expression decreased and *TNF* gene increased. The development of insulin resistance secondary to obesity changed the expression level only of *ADD3* in lymphocytes and *TNF* in adipose tissue. Changes of the studied gene expression in lymphocytes in obese adolescents correlated with body mass index (*TLR2* - positively and *TNF* and *ADD3* — negatively); however, in case of obesity with insulin resistance there was positive correlation with *ADD3* gene expression only.

Conclusions: The *TLR2*, *TLR4*, *TNF* та *ADD3* gene expression level, which participate in the multifaceted regulation of metabolic processes and defense mechanisms of organism, is significantly deregulated in lymphocytes of adolescents and in subcutaneous adipose tissue of adult men with obesity and normal as well as suppressed insulin sensitivity. However, the insulin resistance in obese adolescents is correlated with changes in the *ADD3* gene expression level in lymphocytes only.

Keywords: obesity, insulin resistance, adolescents, adult men, gene expressions, *TLR2*, *TLR4*, *TNF*, *ADD3*, lymphocytes.

Экспрессия генов TLR2, TLR4, TNF и ADD3 у подростков и взрослых мужчин с ожирением при разной чувствительности к инсулину

Д.О. Минченко^{1,2}, Ю.М. Вилецка², О.С. Гнатюк², О.Г. Минченко²

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина²Институт биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины, г. Киев³ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков

Цель — изучить уровень экспрессии генов, кодирующих рецепторы TLR2 и TLR4, а также фактор некроза опухолей TNF и аддуцин ADD3, в лимфоцитах крови подростков и в подкожной жировой ткани взрослых мужчин с ожирением, как при нормальной, так и нарушенной чувствительности к инсулину.

Материалы и методы. Исследования проведены на трех группах подростков в возрасте около 14 лет и трех группах взрослых мужчин в возрасте около 45 лет: нормальных без признаков ожирения (контроль) и с ожирением, которые имели нормальную чувствительность к инсулину, и с ожирением, осложненным резистентностью к инсулину. РНК выделяли из лейкоцитов крови и в подкожной жировой ткани, а уровень экспрессии генов определяли методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени. Определяли также коэффициент корреляции между изменениями в экспрессии генов и индексом массы тела и резистентностью к инсулину.

Результаты. Установлено, что уровень экспрессии генов TLR2 и TLR4 увеличивается, а генов TNF и ADD3, наоборот, снижается в лимфоцитах подростков при ожирении и нормальной чувствительности к инсулину по сравнению с контрольной группой. При этих условиях в подкожной жировой ткани взрослых мужчин выявлены аналогичные изменения для генов TLR2 и ADD3, в то время как уровень экспрессии гена TLR4 снижается, а гена TNF — увеличивается. Развитие резистентности к инсулину на фоне ожирения изменяет только уровень экспрессии генов ADD3 в лимфоцитах и TNF в жировой ткани. Изменения в экспрессии исследованных генов в лимфоцитах подростков при ожирении коррелируют с изменениями индекса массы тела (TLR2 — позитивно, а TNF и ADD3 — негативно), но с резистентностью к инсулину на фоне ожирения позитивно коррелируют только изменения в экспрессии гена ADD3 в лимфоцитах подростков.

Выводы. Уровень экспрессии генов TLR2, TLR4, TNF и ADD3, которые задействованы в многогранной регуляции процессов метаболизма и защитных реакциях организма, существенно нарушается в лимфоцитах подростков и подкожной жировой ткани взрослых мужчин с ожирением, как с нормальной, так и сниженной чувствительностью к инсулину, но с резистентностью к инсулину коррелируют лишь изменения в экспрессии гена ADD3 в лимфоцитах подростков.

Ключевые слова: ожирение, резистентность к инсулину, подростки и взрослые мужчины, экспрессия генов, TLR2, TLR4, TNF, ADD3, лимфоциты, жировая ткань.

Вступ

Однією з найважливіших світових проблем сьогодення є ожиріння та його метаболічні ускладнення, зокрема резистентність до інсуліну та діабет 2 типу. Ці патології супроводжуються численними порушеннями процесів метаболізму в організмі в цілому, а не лише у жировій тканині, причому ці зміни значною мірою віддзеркалюються у крові [2,5,13]. Численні дослідження, що були проведені на молекулярному та клітинному рівнях, продемонстрували наявність тісних взаємозв'язків між порушеннями метаболізму за ожиріння і його метаболічних ускладнень і дисрегуляцією експресії великої кількості генів, які контролюють ключові регуляторні шляхи в організмі [7,10]. Як і багато інших захворювань, ожиріння та його метаболічні ускладнення є результатом багатогранної взаємодії різноманітних зовнішніх чинників з різними генетичними факторами, але дисрегуляція метаболізму також може призводити до певних змін у функціонуванні регуляторних механізмів клітин на генетичному рівні [8,9]. Відомо, що процеси транспорту та метаболізму глюкози і ліпідів, а також процеси проліферації, які значною мірою контролюють адіпогенез, контролюються мережею регуляторних факторів, що тісно пов'язані між собою [8,9]. Раніше було показано, що за умов ожиріння, яке не супроводжується порушенням чутливості до інсуліну, у клітинах крові підлітків посилюється експресія генів альдолази С та TIGAR (TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator), який є залежним від TP53 регулятором гліколізу та апоптозу, а з резистентністю до інсуліну за умов ожиріння асоціюються зміни лише в експресії генів гліколізу ENO1 та ENO2 [1]. При дослідженні експресії генів низки поліфункціональних протеїнів позаклітинного матриксу, які задіяні у регуляції процесів проліферації та ангиогенезу, було виявлено суттєве порушення їх експресії у клітинах крові підлітків за умов ожиріння, як з нормальною, так

і пригніченою чутливістю до інсуліну, але з резистентністю до інсуліну за умов ожиріння корелювали зміни в експресії генів CLU, PCOLCE, COL5A1 та TYMP [3].

У центрі процесу ожиріння і накопичення жиру в організмі є ріст жирової тканини, що призводить до розвитку локального хронічного запалення та дисрегуляції адипоцитокінів, які значною мірою причетні до розвитку метаболічного синдрому за ожиріння, а це спричиняє метаболічні зміни у різних органах і системах, включаючи і клітини крові, шляхом змін в експресії численних генів [5,9]. Тому пізнання тонких молекулярних механізмів дисрегуляції процесів метаболізму на клітинному та системному рівнях може сприяти з'ясуванню не лише природи ожиріння, але і його метаболічних ускладнень, а також розробці нових стратегічних принципів профілактики та лікування цих захворювань.

Відомо, що подібні до Toll рецептори (TLR) є поліфункціональними стрес-залежними протеїнами і відіграють фундаментальну роль у розпізнаванні патогенів та активації імунітету, в патогенезі деяких аутоімунних захворювань і рості злоякісних пухлин [12,14]. Фактор некрозу пухлин (TNF) є також стрес-залежним протеїном і задіяний у регуляції багатьох важливих біологічних процесів, у тому числі запалення та проліферації, може брати участь у розвитку ожиріння та резистентності до інсуліну [15]. Аддуцин 3 (ADD3) є асоційованим з мембраною і цитоскелетом протеїном, зв'язує кальмодулін, спектрин та актин, задіяний у регуляції процесів проліферації і канцерогенезу [6].

Важливо відмітити, що характерною особливістю ожиріння та асоційованої з ним резистентності до інсуліну, як і багатьох інших патологічних станів, є порушення пост-трансляційних модифікацій протеїнів в ендоплазматичному ретикулумі і накопичення в ньому незгорнутих або неправильно згорнутих протеїнів, що отримало назву «стрес ендоплазматичного

ретикулуму» [8,9]. Саме цей стрес є вагомим фактором розвитку резистентності до інсуліну за ожиріння, як і низки інших метаболічних порушень, оскільки за стресу ендоплазматичного ретикулуму порушуються сигнальні шляхи від рецептора інсуліну. Цей стрес контролює експресію великої кількості генів, у тому числі і генів, відповідальних за метаболізм глюкози, і пов'язує між собою ожиріння та його ускладнення, включаючи схильність до утворення пухлин [8,9]. Разом з тим детальні молекулярні механізми участі різних генів у розвитку ожиріння та його ускладнень ще не зовсім з'ясовані і заслуговують на подальше детальне вивчення.

Метою даної роботи було вивчити рівень експресії мРНК TLR2, TLR4, TNF та ADD3 у лімфоцитах крові підлітків та підшкірній жировій тканині дорослих чоловіків з ожирінням, як за нормальної, так і порушеної чутливості до інсуліну, порівняно з групою нормальних дітей та дорослих чоловіків для виявлення тих генів, зміна експресії яких може бути пов'язана як з ожирінням, так і обумовленим ним розвитком резистентності до інсуліну.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проведені на дітях чоловічої статі віком біля 14 років, які були розподілені на три групи (по сім осіб 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 у них дорівнював $31,0 \pm 0,40$ кг/м². Діти третьої групи 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» із дотриманням усіх біоетичних вимог. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

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 групою контрольних 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.

Дослідження експресії генів були також проведені на жировій тканині, взятій шляхом біопсії у 18 дорослих чоловіків, розподілених на три рівні групи: 1) клінічно здорові чоловіки без ознак ожиріння; 2) пацієнти з ожирінням та нормальною толерантністю до глюкози; 3) пацієнти з ожирінням та порушеною толерантністю до глюкози. Клінічна характеристика цих пацієнтів була детально описана раніше [13].

Лімфоцити крові та РНК із них, а також РНК із підшкірної жирової тканини виділяли, як описано раніше [4,13]. Концентрацію та спектральні характеристики отриманих препаратів РНК визначали на спектральному спектрофотометрі NanoDrop Spectrophotometer ND1000 (PEQLAB, Biotechnologie GmbH). Експресію генів TLR2, TLR4, TNF та ADD3, а також бета-актину, як контрольного гена, досліджували методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі, яку проводили на апаратах The 7900 HT Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems) та RotorGene RG-3000 (Corbett Research, Німеччина), 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) та Eurofins Genomics (Німеччина). Для синтезу комплементарної ДНК (кДНК) використовували тотальну РНК із клітин крові як матрицю та набір QuantiTect Reverse Transcription (QIAGEN, Німеччина,) в якому передбачено етап, що забезпечує елімінацію можливих залишків геномної ДНК.

Дослідження експресії мРНК TLR2 (Toll like receptor 2) проводили з такими праймерами:

5'-GGGTTGAAGCACTGGACAAT-3' — прямий та 5'-TCCTGTTGTTGGACAGGTCA-3' — зворотний (GenBank NM_003264), мРНК TLR4 — прямий 5'-TGAGCAGTCGTGCTGGTATC-3' і зворотний 5'-CAGGGCTTTTCTGAGTCGTC-3'

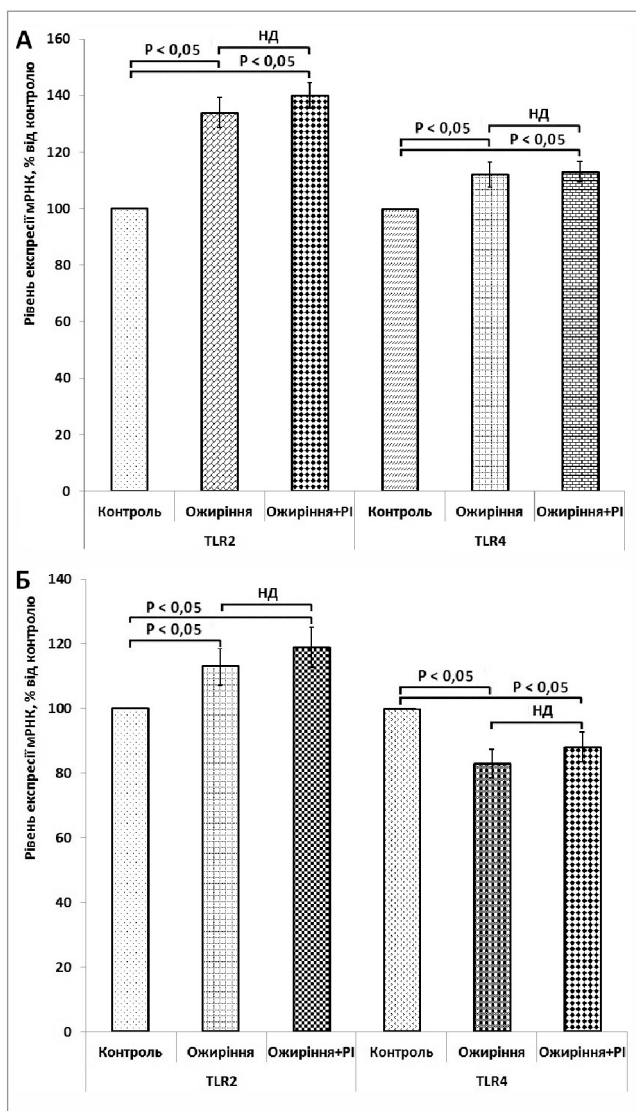


Рис. 1. Рівень експресії генів TLR2 (Toll like receptor 2) та TLR4 у лімфоцитах крові підлітків (А) та підшкірній жировій тканині (Б) дорослих чоловіків з ожирінням без порушення чутливості до інсуліну (Ожиріння), а також з ожирінням, ускладненим резистентністю до інсуліну (Ожиріння + PI), за даними кількісної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. Контролем слугували групи підлітків та чоловіків без ознак ожиріння (Контроль). Величину експресії цих генів нормалізували по експресії бета-актину, причому рівень експресії досліджених генів у контролі був прийнятим за 100%; n=6-7.

(GenBank NM_138554), TNF (tumor necrosis factor) — прямий 5'-AGGACCAGCTAAGAGGGAGA-3' та зворотний 5'-CCCGGATCATGCTTTCAGTG-3' (GenBank NM_000594), а ADD3 (adducing 3) — 5'-TGGAGCAGAGGAAACGAGTT-3' — прямий та 5'-GTGTGCCCATCCAAACAAGT-3' — зворотний (GenBank NM_001121). Відносну кількість транскриптів досліджених генів нормалізували за рівнем експресії бета-актину (ACTB), для ампліфікації якого викорис-

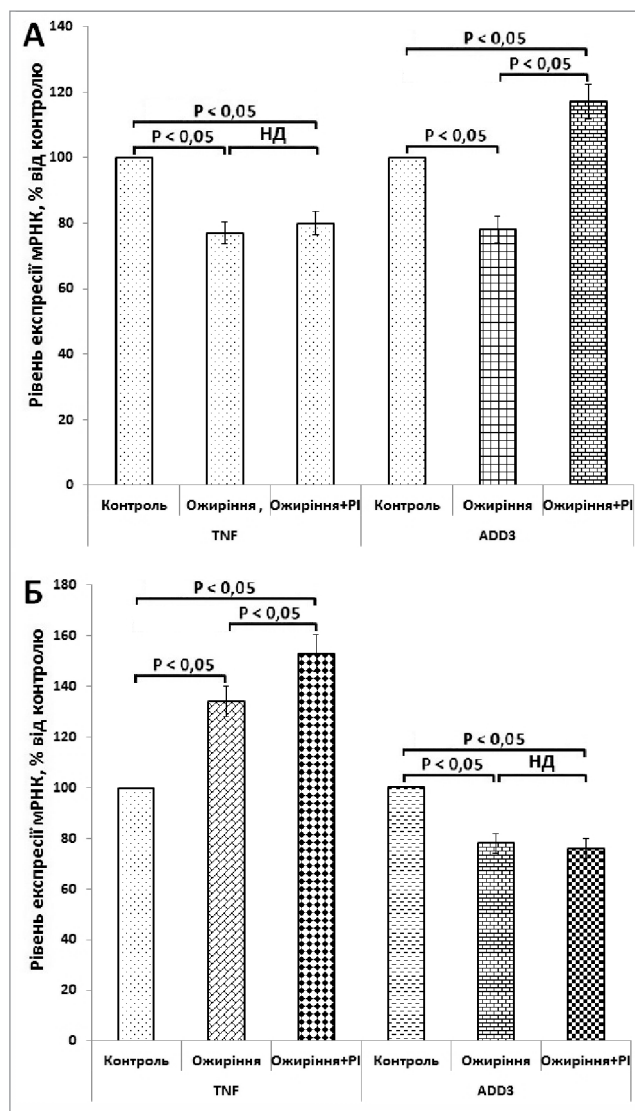


Рис. 2. Відносний рівень експресії генів TNF (Tumor necrosis factor) та ADD3 (adducing 3, gamma) у лімфоцитах крові підлітків (А) та підшкірній жировій тканині (Б) дорослих чоловіків з ожирінням без порушення чутливості до інсуліну (Ожиріння), а також з ожирінням, ускладненим резистентністю до інсуліну (Ожиріння + PI), за даними кількісної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. Контролем слугували групи підлітків та чоловіків без ознак ожиріння (Контроль). Величину експресії цих генів нормалізували по експресії бета-актину, причому рівень експресії досліджених генів у контролі був прийнятим за 100%; n=6-7.

товували наступні 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 у програмі Microsoft Excel 2010. Різницю між групами з нормальним розподілом варіант оцінювали за допомогою t-

тесту Стьюдента [11]. Коэффициент корреляции розраховували в програмі Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження з вивчення експресії генів TLR2, TLR4, TNF та ADD3 у лімфоцитах крові підлітків з ожирінням та жировій тканині дорослих чоловіків з ожирінням, які мали як нормальну, так і порушену чутливість до інсуліну, були проведені для виявлення можливих молекулярних механізмів розвитку метаболічних ускладнень ожиріння, пов'язаних з порушенням чутливості до інсуліну. На рис. 1А видно, що рівень експресії мРНК TLR2 у лейкоцитах підлітків за умов ожиріння з нормальною чутливістю до інсуліну збільшується на 34% і 12% відповідно порівняно з контрольною групою. Водночас порушення чутливості до інсуліну на тлі ожиріння асоціюється з аналогічними змінами в експресії мРНК TLR2 і TLR4 (+40 і +13%, відповідно) порівняно з контрольною групою підлітків і відсутністю істотних змін порівняно з групою підлітків з ожирінням без порушення чутливості до інсуліну (рис. 1А). На рис. 1Б наведено дані щодо експресії мРНК TLR2 та TLR4 у жировій тканині дорослих чоловіків з ожирінням, з яких видно, що у дорослих чоловіків з ожирінням, які мали нормальну чутливість до інсуліну, рівень експресії мРНК TLR2 у жировій тканині також збільшується, але лише на 12%, а мРНК TLR4, навпаки, знижується (-17%). Розвиток резистентності до інсуліну у чоловіків з ожирінням змінює рівень експресії мРНК TLR2 та TLR4 у жировій тканині подібним чином (+19 та -12%, відповідно) при порівнянні з групою контрольних чоловіків, але істотно не змінюється порівняно з групою пацієнтів з ожирінням і нормальною чутливістю до інсуліну (рис. 1Б).

Як видно з рис. 2А, рівень експресії мРНК TNF істотно знижується у лімфоцитах підлітків з ожирінням незалежно від наявності резистентності до інсуліну (-23 і -20% відповідно).

Більше того, рівень експресії мРНК ADD3 також знижується, але лише в лімфоцитах підлітків з ожирінням без резистентності до інсуліну, а розвиток резистентності до інсуліну призводить до посилення експресії цієї мРНК у лімфоцитах на 17% порівняно з контрольною групою підлітків і на 50% при порівнянні з групою підлітків з ожирінням і нормальною чутливістю до інсуліну (рис. 2А). При дослідженні експресії мРНК TNF та ADD3 у жировій тканині дорослих чоловіків з

ожирінням з нормальною чутливістю до інсуліну було виявлено збільшення рівня експресії мРНК TNF (+134%) і зниження — ADD3 (-22%), а за умов резистентності до інсуліну — ще більше підвищення мРНК TNF (+153%) і зниження — ADD3 (-24%) порівняно з контрольною групою, тобто розвиток резистентності до інсуліну істотно не впливав на експресію гена ADD3 (рис. 2Б).

Таким чином, рівень експресії генів TLR2 та TLR4, які задіяні у захисних реакціях організму і регуляції процесів метаболізму, збільшувався у лімфоцитах крові групи підлітків незалежно від наявності резистентності до інсуліну, що свідчить про можливий внесок досліджених генів у розвиток ожиріння та обумовленого ним локального хронічного запалення дисрегуляції адипоцитокінів. У жировій тканині дорослих чоловіків з ожирінням також збільшувався рівень експресії гена TLR2, а гена TLR4, навпаки, знижувався, причому незалежно від наявності резистентності до інсуліну. Ці результати узгоджуються з даними інших авторів про участь протеїнів, які кодуються генами TLR2 та TLR4, у регуляції метаболічних процесів у клітинах не лише в нормі, але й за різноманітних патологій, включаючи ожиріння, діабет 2 типу та канцерогенез [12,14].

Водночас зміни в експресії гена TNF у лімфоцитах підлітків та жировій тканині чоловіків з ожирінням є різноспрямованими, а гена ADD3 — односпрямованими, але з резистентністю до інсуліну асоціюється лише підвищена експресія ADD3 у лімфоцитах та TNF у жировій тканині, що, можливо, свідчить про залежність експресії цих генів від ефективності дії інсуліну, а це є важливим фактором росту і метаболізму [2,7]. Таким чином, зміни в експресії генів TLR2, TLR4, TNF та ADD3 у жировій тканині чоловіків з ожирінням лише частково збігаються зі змінами експресії цих генів у лімфоцитах підлітків. Більше того, зі змінами індексу маси тіла позитивно і негативно корелюють зміни в експресії генів TLR2 ($r=0,886$), TNF ($r=-0,914$) та ADD3 ($r=-0,864$) у лімфоцитах підлітків за умов ожиріння, а з резистентністю до інсуліну на тлі ожиріння позитивно корелюють лише зміни в експресії гена ADD3 ($r=0,802$). Таким чином, більшість досліджених генів можуть бути причетними як до розвитку локального хронічного запалення та дисрегуляції адипоцитокінів за умов ожиріння, так і до канцерогенезу, пов'язуючи ожиріння із канцерогенезом [3,6,12,14,15].

Висновки:

1. Встановлено, що за умов ожиріння і нормальної чутливості до інсуліну рівень експресії генів TLR2 та TLR4 у лімфоцитах підлітків збільшується, а генів TNF та ADD3 — зменшується, а у підшкірній жировій тканині дорослих чоловіків збільшується рівень експресії генів TLR2 і TNF, в той час як рівень експресії генів TLR4 та ADD3 — знижується.

2. Розвиток резистентності до інсуліну за умов ожиріння призводить до подальшого збільшення рівня експресії генів ADD3 у лімфоцитах підлітків та TNF у жировій тканині дорослих чоловіків

порівняно з відповідними групами, що мали ожиріння і нормальну чутливість до інсуліну.

3. Отримані результати свідчать про те, що у лімфоцитах підлітків та підшкірній жировій тканині дорослих чоловіків за умов ожиріння порушується експресія генів TLR2, TLR4, TNF та ADD3, які задіяні у регуляції метаболізму і захисних реакціях організму, але з розвитком резистентності до інсуліну корелюють лише зміни в експресії генів ADD3 у лімфоцитах і TNF у жировій тканині.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Експресія генів ALDOC, TIGAR, ENO1 та ENO2 у крові дітей чоловічої статі з ожирінням, ускладненим резистентністю до інсуліну / Тяжка О.В., Мінченко Д.О., Моляк О.С. [та ін.] // Сучасна педіатрія. — 2014. — №6 (62). — С.112—115.
2. Мінченко Д.О. Молекулярні основи розвитку ожиріння та його метаболічних ускладнень у дітей / Д.О. Мінченко // Сучасна педіатрія. — 2015. — №2(66). — С.109—112.
3. Рівень експресії генів CLU, PCOLCE, COL5A1 та TYMP у клітинах крові підлітків з ожирінням за резистентності до інсуліну / Мінченко Д.О., Гнатюк О.С., Тяжка О.В., Мінченко О.Г. // Сучасна педіатрія. — 2015. — №7(71). — С.126—131.
4. Сialьованість глікопротеїнів плазматичної мембрани лімфоцитів людини і експресія NEU1 та ST6GAL1 мРНК за еритремії / Маслак Г.С., Костюк О., Мінченко Д.О. [та ін.] // Фізіол. журн. — 2014. — Т.60, №5. — С.14—22.
5. A pilot investigation of visceral fat adiposity and gene expression profile in peripheral blood cells / Yamaoka M., Maeda N., Nakamura S. [et al.] // PLoS One. — 2012. — Vol.7, №10. — P. e47377.
6. Adducin family proteins possess different nuclear export potentials / Liu C.M., Hsu W.H., Lin W.Y., Chen H.C. // J. Biomed. Sci. — 2017. — Vol.24, №1. — P.30.
7. Adipose hypothermia in obesity and its association with period homolog 1, insulin sensitivity, and inflammation in fat / Yamaoka M., Maeda N., Takayama Y. [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol.9, №11. — P. e112813.
8. Endoplasmic reticulum and the unfolded protein response: dynamics and metabolic integration / Bravo R., Parra V., Gatica D. [et al.] // Int. Rev. Cell. Mol. Biol. — 2013. — Vol.301. — P. 215290.
9. Han J. Measurement of the unfolded protein response to investigate its role in adipogenesis and obesity / J. Han, R.J. Kaufman // Methods Enzymol. — 2014. — Vol.538. — P.135—150.
10. Impairment of peripheral circadian clocks precedes metabolic abnormalities in ob/ob mice / Ando H., Kumazaki M., Motosugi Y. [et al.] // Endocrinology. — 2011. — Vol.152, №4. — P.1347—1354.
11. 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 / Bochkov V.N., Philippova M., Oskolkova O. [et al.] // Circ. Res. — 2006. — Vol.99, №8. — P.900—908.
12. Potential therapeutic targets for inflammation in toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated signaling pathways / Roy A., Srivastava M., Saqib U. [et al.] // Int. Immunopharmacol. — 2016. — Vol.40. — P.79—89.
13. The expression of TIMP1, TIMP2, VCAN, SPARC, CLEC3B and E2F1 in subcutaneous adipose tissue of obese males and glucose intolerance / Minchenko D., Ratushna O., Bashta Y. [et al.] // CellBio. — 2013. — Vol.2, №2. — P.25—33.
14. TLR2 contributes to trigger immune response of pleural mesothelial cells against Mycobacterium bovis BCG and M. tuberculosis infection / Hwanga E.H., Kim T.H., Park J.Y. [et al.] // Cytokine. — 2017. — Vol. 95. — P. 80—87.
15. Waters J.P. Tumour necrosis factor and cancer / J.P. Waters, J.S. Pober, J.R. Bradley // J. Pathol. — 2013. — Vol.230, №3. — P.241—248.

Сведения об авторах:

Минченко Дмитрий Александрович — к.мед.н., доц. каф. педиатрии № 1 НМУ имени А.А. Богомольца.
Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8-а; тел. (044) 465-17-89.

Вилецкая Юлия Николаевна — аспирант, ведущий инженер отдела молекулярной биологии Института биохимии имени А.В. Палладина НАН Украины.
Адрес: г. Киев, ул. Леонтовича, 9; тел. (044) 235-61-51.

Давидов Вадим Васильевич — д.мед.н., проф., зав. лаб. возрастной эндокринологии и обмена веществ ГУ «Институт оханы здоровья детей и подростков НАМН Украины». Адрес: г. Харьков, пр-т 50-летия ВЛКСМ, 52А.

Минченко Александр Григорьевич — д.биол.н., проф., зав. отдела молекулярной биологии Института биохимии имени А.В. Палладина НАН Украины.
Адрес: г. Киев, ул. Леонтовича, 9, тел.: (044) 235-61-51.

Статья поступила в редакцию 29.05.2017 г.