

УДК 577.112.7:616

Д.О. Мінченко^{1,2}

Експресія генів *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* та *AIM2* у підлітків і дорослих чоловіків з ожирінням та резистентністю до інсуліну

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.7(87):106-111; doi 10.15574/SP.2017.87.106

Мета: дослідити рівень експресії генів, що кодують *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* та *AIM2*, у лімфоцитах підлітків та жировій тканині дорослих чоловіків з ожирінням, як за нормальної, так і порушеної чутливості до інсуліну.

Матеріали і методи: Дослідження проведені на трьох групах підлітків чоловічої статі та дорослих чоловіків: без ознак ожиріння (контроль) та з ожирінням, які мали як нормальну, так і порушену чутливість до інсуліну. РНК виділяли із лімфоцитів та підшкірної жирової тканини і рівень експресії генів *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16*, *AIM2* та *LEP* визначали методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі.

Результати. Встановлено, що рівень експресії генів *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* та *AIM2* істотно збільшується у лейкоцитах крові підлітків, як за умов ожиріння і нормальної чутливості до інсуліну, так і за резистентності до інсуліну у порівнянні з контрольною групою, але за резистентності до інсуліну в меншій мірі змінюється експресія гена *DDX58* і в більшій мірі — інших генів. У той же час, у жировій тканині чоловіків за ожиріння спостерігаються менш виражені зміни в індукції експресії генів *DDX58* та *IFI16*; а експресія генів *IFIH1* та *AIM2*, навпаки, зменшується. Рівень експресії гена *LEP* значно збільшується у жировій тканині чоловіків з ожирінням як з нормальною чутливістю до інсуліну, так і за резистентності до нього.

Висновки. Показано, що рівень експресії генів полі-функціональних протеїнів *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* та *AIM2*, які задіяні у багатогранній регуляції процесів метаболізму та імунного захисту, суттєво порушується у клітинах крові підлітків з ожирінням як за нормальної, так і зниженої чутливості до інсуліну, але за резистентності до інсуліну зміни в експресії гена *DDX58* є істотно меншими, а інших генів — більшими, причому виявлені зміни в експресії генів *DDX58* та *IFI16* лише частково віддзеркалюють зміни в експресії цих генів у жировій тканині.

Ключові слова: ожиріння, резистентність до інсуліну, підлітки, чоловіки, експресія генів, *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16*, *AIM2*, *LEP*, лімфоцити, жирова тканина.

The expression of *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16*, and *AIM2* genes in obese adolescents and men with insulin resistance

D.O. Minchenko^{1,2}¹Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²Palladin Institute of Biochemistry National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Objective: To study the expression of genes encoded *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* and *AIM2* protein in lymphocytes of adolescents and adipose tissue of men in obesity associated with normal and impaired insulin sensitivity.

Materials and methods: For this study adolescents and adult men were divided into three groups: normal without obesity (control) and obese individuals with normal and impaired insulin sensitivity. RNA was extracted from lymphocytes and adipose tissue and the levels of *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16*, *AIM2* and *LEP* gene expression were studied using quantitative real-time polymerase chain reaction.

Results: It was shown that the expression level of *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* and *AIM2* genes was significantly increased in lymphocytes of obese adolescents with normal and impaired insulin sensitivity as compared to control group, but insulin resistance was associated to a lesser extent with change of *DDX58* gene expression and to a greater extent with change of other genes. At the same time, in adipose tissue of obese men the less noticeable changes in the induction of *DDX58* and *IFI16* genes were founded, but as for *IFIH1* and *AIM2* genes, their expression, on contrary, decreased. The level of *LEP* gene expression significantly increased in adipose tissue of obese men with normal and impaired insulin sensitivity. At the same time, no significant changes were found in the expression level of *IFRD* gene in the blood cells of obese adolescents with insulin resistance as compared to obese group with normal insulin sensitivity.

Conclusions: It was shown that the expression level of *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* and *AIM2* polyfunctional proteins, which participate in the metabolic regulation and immune response, is significantly disordered in blood cells in obese adolescents with normal and impaired insulin sensitivity and that insulin resistance in obesity is associated with significantly less changes in the expression level of *DDX58* gene and to a greater extent of other genes. The observed changes in the expression of *DDX58* and *IFI16* genes partly reflect the changes of these gene expressions in adipose tissue.

Keywords: obesity, insulin resistance, adolescents, men, gene expressions, *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16*, lymphocytes, adipose tissue.

Экспрессия генов *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* и *AIM2* у подростков и взрослых мужчин с ожирением и резистентностью к инсулину

Д.О. Минченко^{1,2}¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина²Институт биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины, г. Киев, Украина

Цель: изучить уровень экспрессии генов, кодирующих *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* и *AIM2*, в лимфоцитах подростков и жировой ткани взрослых мужчин при ожирении, как с нормальной, так и с нарушенной чувствительностью к инсулину.

Материалы и методы. Исследования проведены на трех группах подростков мужского пола и взрослых мужчин: без признаков ожирения (контроль) и с ожирением, которые имели как нормальную, так и нарушенную чувствительностью к инсулину. РНК выделяли из лимфоцитов и подкожной жировой ткани; уровень экспрессии генов *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16*, *AIM2* и *LEP* определяли методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Установлено, что уровень экспрессии генов *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* и *AIM2* существенно снижается в лимфоцитах крови подростков при ожирении и нормальной чувствительности к инсулину, так же как и при резистентности к инсулину по сравнению с контрольной группой, но при резистентности к инсулину в меньшей степени изменяется экспрессия гена *DDX58* и в большей степени — других генов. В жировой ткани мужчин при ожирении наблюдаются менее выраженные изменения в индукции экспрессии генов *DDX58* и *IFI16*, а экспрессия генов *IFI1* и *AIM2*, наоборот, снижается. Уровень экспрессии гена *LEP* существенно увеличивается в жировой ткани мужчин с ожирением, как при нормальной чувствительности к инсулину, так и при резистентности к нему.

Выводы. Показано, что уровень экспрессии генов полифункциональных протеинов *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* и *AIM2*, которые задействованы в многогранной регуляции процессов метаболізму, существенно нарушается в клетках крови подростков с ожирением, как с нормальной, так и сниженной чувствительностью к инсулину, но при резистентности к инсулину изменения в экспрессии гена *DDX58* существенно меньше, а других генов — больше, причём выявленные изменения в экспрессии генов *DDX58* и *IFI16* лишь частично отражают изменения в экспрессии этих генов в жировой ткани.

Ключевые слова: ожирение, резистентность к инсулину, подростки, мужчины, экспрессия генов, *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16*, *LEP*, лимфоциты, жировая ткань.

Вступ

Ожиріння з його метаболічними ускладненнями (резистентність до інсуліну і діабет 2 типу) є однією з найважливіших проблем сьогодення у всьому світі. Розвиток ожиріння супроводжується численними порушеннями метаболічних процесів у всьому організмі, у тому числі і в жировій тканині, причому ці порушення значною мірою віддзеркалюються у крові [2,4,15]. На молекулярному та клітинному рівнях були проведені дослідження, які чітко продемонстрували наявність взаємозв'язків між метаболічними порушеннями за ожиріння і його ускладненнями та дисрегуляцією ключових регуляторних механізмів шляхом змін в експресії великої кількості генів [5,8]. Ожиріння та його метаболічні ускладнення, як і багато інших захворювань, є результатом тісної взаємодії певних генетичних факторів і різноманітних зовнішніх чинників, хоча і дисрегуляція метаболізму, у свою чергу, може призводити до певних змін у функціонуванні регуляторних механізмів клітин на різних рівнях [6,7]. Відомо, що адіпогенез, як і процеси транспорту та метаболізму глюкози і ліпідів, а також багато інших, включаючи процеси проліферації, контролюються сіткою регуляторних факторів, що тісно пов'язані між собою [6,7]. Раніше було показано, що за умов ожиріння без порушення толерантності до інсуліну у 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].

Відомо, що ріст жирової тканини є в центрі процесу ожиріння організму, і накопичення жиру викликає локальне хронічне запалення та дисрегуляцію адіпоцитокінів, що причетні до розвитку метаболічного синдрому, а це може призводити і до порушення експресії генів у клітинах крові [4,7]. У зв'язку з цим пізнання детальних молекулярних механізмів порушення процесів метаболізму на клітинному та системному рівнях сприятиме з'ясуванню як природи ожиріння, так і його метаболічних ускладнень, а також розробці нових стратегій лікування та профілактики цих захворювань.

Численні дані вказують на те, що ключові регуляторні ензими, рецептори та фактори, у тому числі і такі, як DDX58, IFI11, IFI16, AIM2 та LEP, є поліфункціональними, залежними від стресу протеїнами і контролюють

різні метаболічні шляхи та імунний захист, причому цілий ряд функцій виконують як у клітинах, так і поза ними, і причетні до канцерогенезу [2,6,7,9–11,14,16]. Так, DDX58 (DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 58), відомий ще як RIG1 (ген 1, що індукується ретиноевою кислотою) або геліказа RIG1, має геліказну активність, розпізнає дволанцюгову вірусну РНК та індукує імунну відповідь шляхом індукції інтерферону і прозапальних цитокінів [9]. IFI11 (interferon induced with helicase C domain 1), відомий ще як MDA5 (melanoma differentiation associated protein-5), індукує імунну відповідь шляхом індукції інтерферону та прозапальних цитокінів, розпізнає одноланцюгову вірусну РНК, також має геліказну активність і модулює функцію TLR3, активує транскрипцію антивірусних генів, включаючи інтерферони, та задіяний у регуляції процесів проліферації і апоптозу деяких пухлинних клітин [16]. Протеїни IFI16 (interferon gamma inducible protein 16) та AIM2 (absent in melanoma 2) належать до родини IFI20X /IFI16 протеїнів і є важливими факторами регуляції багатьох ключових біологічних процесів, регулюючи білок-білкові взаємодії і транскрипцію, пригнічують проліферацію клітин, а IFI16 має здатність взаємодіяти з RB1 та TP53 і модулювати функцію TP53, але негативно регулює функцію AIM2 [11,14]. Лептин (*LEP*) є важливим регулятором не лише росту жирової тканини, він контролює різні сторони метаболізму, задіяний у різноманітних сигнальних шляхах, у тому числі у регуляції процесів проліферації. Відомо, що дисрегуляція лептину і його рецептора причетні до розвитку різних злоякісних пухлин переважно через сигнальний шлях JAK/STAT, який модулює сигналювання через PI3K/АКТ3 та ERK1/2, експресію антиапоптотичних протеїнів, ангіогенних факторів, HIF1 і TGF β , а також IL6 [10]. Таким чином, усі ці гени мають певне значення не лише у канцерогенезі, але й у розвитку ожиріння [9–11,14,16].

Важливо відмітити, 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 ендоплазматичного ретикулуму [6]. Саме цей стрес є вагомим фактором виникнення резистентності до інсуліну, як і низки інших

метаболических нарушений за ожирения, поскольку за стресса эндоплазматического ретикулума нарушаются сигнальные пути от рецептора инсулина, причому он является фактором, который контролирует экспрессию большого количества генов, у тому числі і генов, которые контролируют метаболизм глюкозы, и связывает между собой ожирение и его усложнение [6,7,9]. Вместе с тем, детальные молекулярные механизмы участия различных генов в развитии ожирения и его усложнения еще не совсем выяснены и заслуживают на дальнейшее детальное изучение.

Метод данной работы было изучить уровень экспрессии генов, которые кодируют полифункциональные белки DDX58, IFIH1, IFI16 и AIM2, которые являются зависимыми от интерферона и причислены к иммунной защите и регуляции различных метаболических процессов и канцерогенезу, у лимфоцитах крови подростков и в жировой ткани взрослых мужчин с ожирением, как за нормальной, так и нарушенной чувствительности к инсулину, по сравнению с группой нормальных детей и мужчин для выявления тех генов, изменение экспрессии которых может быть связано как с развитием ожирения, так и резистентности к инсулину.

Материал и методы исследования

Исследования проведены на детях мужского пола в возрасте около 14 лет, которые были разделены на три группы (по семь в каждой группе). Первая контрольная группа включала нормальных детей без признаков ожирения с индексом массы тела (ИМТ) $18,7 \pm 0,12$ кг/м². Во вторую группу были отобраны подростки, которые имели ожирение и нормальную чувствительность к инсулину, а ИМТ соответствовал $31,0 \pm 0,40$ кг/м². Третья группа детей имели ожирение (ИМТ $34,2 \pm 2,39$ кг/м²) и характеризовались резистентностью к инсулину. Обследование пациентов и получение биологического материала было проведено в ДЗ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины» с соблюдением всех биологических требований. На проведение исследований было получено информированное согласие пациентов.

Установлено, что ИМТ был значительно больше в обеих группах детей с ожирением (+66 и +83%, соответственно для групп с нормальной чувствительностью к инсулину и с резистентностью к инсулину; $P < 0,05$ в обоих случаях) при сравнении с контрольной группой детей. Больше того, индекс резистентности к инсулину был больше у 3,7 раз ($P < 0,05$) у группы детей с ожирением и нарушенной чувствительностью к инсулину по сравнению с группой контрольных детей и у 3,2 раз

($P < 0,05$) по сравнению с группой детей с ожирением и нормальной чувствительностью к инсулину. Подобные результаты были получены и при исследовании уровня инсулина в крови натощак: отсутствие значительных изменений у детей с ожирением и нормальной чувствительностью к инсулину, но существенное увеличение уровня инсулина (у 3,3 раз; $P < 0,05$) у детей, которые имели ожирение, усложненное резистентностью к инсулину, при сравнении с контрольной группой детей.

Были проведены также исследования на жировой ткани, которая была взята путем биопсии у взрослых мужчин в возрасте около 45 лет, разделенных на три группы (по семь в каждой группе): контрольные (без признаков ожирения и с ИМТ $23 \pm 1,4$ кг/м²), с ожирением (ИМТ $32 \pm 1,4$ кг/м²) и с ожирением и резистентностью к инсулину (ИМТ $33 \pm 2,4$ кг/м²). Обследование пациентов и получение биологического материала было проведено в Институте экспериментальной эндокринологии Словацкой академии наук с соблюдением всех биологических требований под руководством директора института проф. I. Klimes. Клиническая характеристика пациентов, получение и анализ РНК были описаны ранее [15].

Из крови подростков выделяли лимфоциты, а из них – РНК с помощью реагента Trisol (Invitrogen, США), как было описано ранее [3]. Концентрацию и спектральные характеристики полученных препаратов РНК определяли на спектрофотометре NanoDrop Spectrophotometer ND1000 (PEQLAB, Biotechnologie GmbH). Экспрессию генов *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16*, *AIM2* и *LEP*, а также бета-актина, как контрольного гена, исследовали методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени, которую проводили на аппаратах The 7900 HT Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems) и RotorGene RG-3000 (Corbett Research, Германия), используя для проведения реакции Absolute QPCR SYBR-Green Mix (Thermo Scientific, Великобритания) и пары специфических для каждого гена праймеров, которые были получены из компании Sigma-Aldrich, США. Для синтеза комплементарной ДНК (кДНК) использовали тотальную РНК из клеток крови как матрицу и набор QuantiTect Reverse Transcription (QIAGEN, Германия), у которого предусмотрено этапы, которые обеспечивают элиминацию возможных остатков геномной ДНК.

Исследования экспрессии мРНК *DDX58* (DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 58), известного также как RIG-I (retinoic acid-inducible gene 1 protein) или RNA helicase

(RIG-I), проводили із такими праймерами: 5'-CAGACAAGGAAACTGGCCC-3' — прямий та 5'-GCAGGCAAAGCAAGCTCTAA-3' — зворотний (GenBank NM_014314), IFI1 (interferon induced with helicase C domain 1), відомого ще як melanoma differentiation associated protein-5 (MDA5), — прямий 5'-AGTAGGAGTCAAAGCCCACC-3' і зворотний 5'-GAACCACTGTGAGCAACCAG; -3' (GenBank NM_022168), IFI16 (interferon gamma inducible protein 16) — прямий 5'-CATCAACACCAAGCAGCAGT-3' та зворотний 5'-TCTTCTGCTCTTTGGGCTCA-3' (GenBank NM_005531), AIM2 (absent in melanoma 2), відомого ще як PYHIN4, — 5'-CGGTGTCTGCAGTGATGAAG-3' — прямий та 5'-GGAGAGACTTTTGGTGCAGC-3' — зворотний (GenBank NM_004833) та LEP (leptin) — прямий 5'-A-3' і зворотний 5'-G-3' (GenBank NM_00). Відносну кількість транскриптів досліджених генів нормалізували за рівнем експресії бета-актину (ACTB), для ампліфікації якого використовували 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 проводили за допомогою спеціальної комп'ютерної програми Differential expression calculator, а статистичний аналіз — як описано раніше [12].

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження з вивчення експресії генів, що кодують DDX58, IFI1, IFI16 та AIM2, у лейкоцитах крові підлітків та жировій тканині дорослих чоловіків з ожирінням, які мали як нормальну, так і порушену чутливість до інсуліну, а також LEP у жировій тканині, проводилися з метою виявлення можливих молекулярних механізмів розвитку метаболічних ускладнень ожиріння, пов'язаних з порушенням чутливості до інсуліну. Із даних, наведених на рис. 1А, видно, що рівень експресії мРНК DDX58 збільшується на 285%, а мРНК IFI1 теж збільшується, але в меншій мірі (+162%) у лейкоцитах підлітків за умов ожиріння з нормальною чутливістю до інсуліну порівняно з контрольною групою. Водночас порушення чутливості до інсуліну на фоні ожиріння асоціюється з менш виразними змінами у рівні експресії мРНК DDX58 (+133%) порівняно з контрольною групою підлітків та більш виразними змінами в експресії мРНК IFI1 (+210%). На рис. 1Б

наведені дані стосовно експресії мРНК DDX58 та IFI1, із яких видно, що у жировій тканині дорослих чоловіків з ожирінням, які мали нормальну чутливість до інсуліну, рівень експресії мРНК DDX58 також збільшується, але лише на 17%, а мРНК IFI1, навпаки, знижується (-12%). Розвиток резистентності до інсуліну у чоловіків з ожирінням знижує рівень експресії мРНК DDX58 до контрольного рівня і не змінює істотно рівень мРНК IFI1.

Результати дослідження рівня експресії мРНК IFI16, що кодує синтез протеїну, який

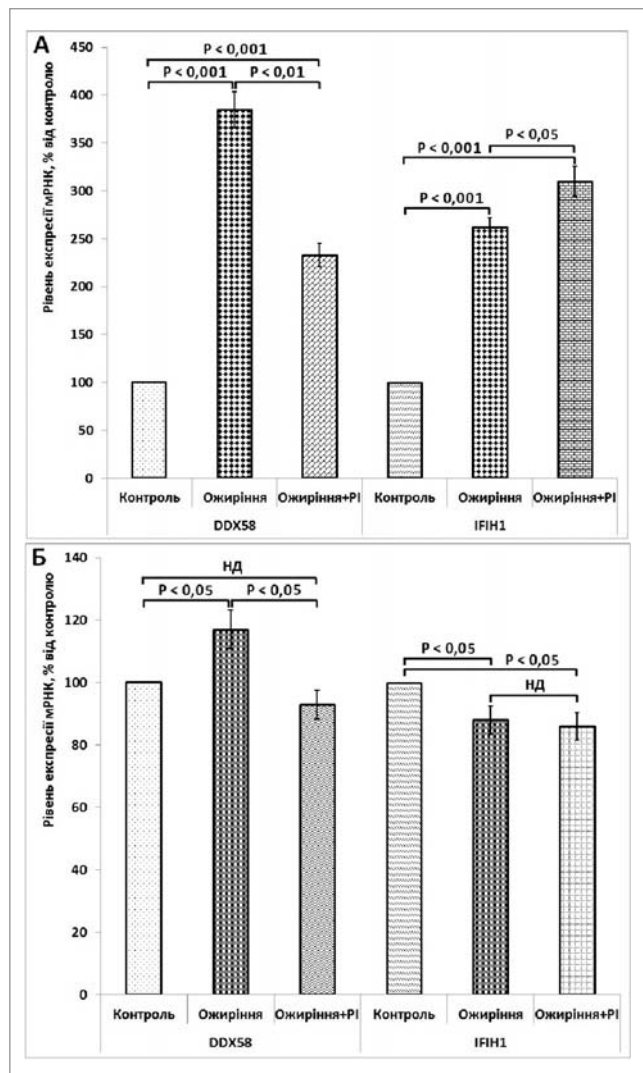


Рис. 1. Відносний рівень експресії генів мРНК DDX58 (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 58), відомого ще як RIG1 (retinoic acid-inducible gene 1 protein), та IFI1 (interferon induced with helicase C domain 1), відомого ще як MDA5 (melanoma differentiation associated protein-5), у лейкоцитах крові підлітків (А) та у жировій тканині дорослих чоловіків (Б) 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 слугувала група підлітків та дорослих 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%; $n=6-7$

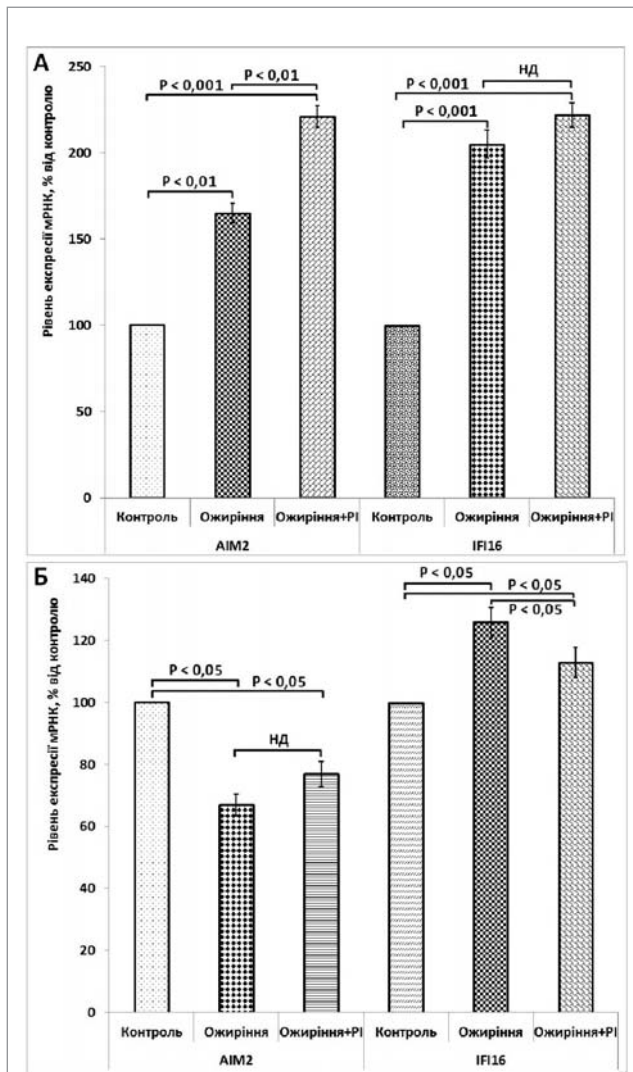


Рис. 2. Відносний рівень експресії генів мРНК AIM2 (absent in melanoma 2) та IFI16 (interferon gamma inducible protein 16) у лейкоцитах крові підлітків (А) та у жировій тканині дорослих чоловіків (Б) з ожирінням без порушення чутливості до інсуліну (Ожиріння), а також з ожирінням, ускладненим резистентністю до інсуліну (Ожиріння + PI), за даними кількісної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. Контролем слугувала група підлітків та дорослих чоловіків без ознак ожиріння (контроль). Величину експресії цих генів нормалізували за експресією бета-актину, причому рівень експресії досліджених генів у контролі був прийнятим за 100%; $n=6-7$

індукується інтерфероном гамма, та AIM2 (absent in melanoma 2) представлені у клітинах крові підлітків за умов ожиріння з нормальною чутливістю до інсуліну (рис. 2). Як видно з цих даних (рис. 2А), рівень експресії мРНК AIM2 у лімфоцитах підлітків за умов ожиріння без порушення чутливості до інсуліну істотно підвищувався (+65%) при порівнянні з контрольною групою, але розвиток резистентності до інсуліну значно збільшував рівень експресії цього гена порівняно як з контрольною групою (+121%), так і з групою підлітків з ожирінням і нормальною чутливістю до інсуліну (+34%).

Дослідження експресії мРНК IFI16 показало, що за ожиріння з нормальною чутливістю до інсуліну рівень експресії цієї мРНК збільшується майже вдвічі (+105%), а у підлітків з ожирінням, ускладненим резистентністю до інсуліну, виявлено ще більше підвищення рівня експресії мРНК IFI16 (+138%; рис. 2А). Разом з тим, у жировій тканині дорослих чоловіків з ожирінням без порушення резистентності до інсуліну спостерігалось значно менше підвищення рівня експресії мРНК IFI16 (+26%) і ще менше (+13%) за наявності резистентності до інсуліну у пацієнтів з ожирінням (рис. 2Б). Водночас, рівень експресії мРНК AIM2 істотно знижувався (-33%) у жировій тканині дорослих чоловіків з ожирінням без порушення резистентності до інсуліну, а за ожиріння, ускладненого резистентністю до інсуліну, виявлено дещо менші зміни (-23%) (рис. 2Б). Дослідження рівня експресії мРНК лептину (LEP) показало різке підвищення рівня цієї мРНК у жировій тканині дорослих чоловіків з ожирінням, як без порушення резистентності до інсуліну (+279±14,1%), так і за ожиріння, ускладненого резистентністю до інсуліну (221±13,5%), порівняно з контролем (100%); дані не представлені на рисунках).

Таким чином, у лімфоцитах крові групи підлітків, що мали ожиріння без резистентності до інсуліну, істотно збільшувався рівень експресії генів *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* та *AIM2*, що свідчить про можливий внесок досліджених генів у розвиток ожиріння, і це узгоджується з даними інших авторів про участь протеїнів, які кодуються цими генами, у регуляції численних процесів у клітинах не лише в нормі, але й за різноманітних патологій, включаючи ожиріння, діабет 2 типу та канцерогенез [9,11,14,16]. Так, Tsuchihara та співавт. [13] показали, що ожиріння, яке спостерігається у SNARK нокаутних мишей, асоціюється з метаболічним синдромом і схильністю до утворення злоякісних пухлин. Таким чином, отримані нами дані про посилену експресію генів, які причетні до розвитку локального хронічного запалення та дисрегуляції адіпоцитокінів за умов ожиріння, можуть зробити внесок, пов'язуючи ожиріння із канцерогенезом. Водночас зміни в експресії цих генів у жировій тканині чоловіків з ожирінням лише частково збігаються зі змінами експресії генів *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* та *AIM2* у лімфоцитах підлітків. За умов розвитку резистентності до інсуліну на тлі ожиріння

спостерігається подальша дисрегуляція експресії усіх цих генів у лімфоцитах крові при порівнянні з групою підлітків, які мали ожиріння з нормальною чутливістю до інсуліну, що, можливо, свідчить про залежність експресії цих генів, як і проліферативних процесів, від ефективності дії інсуліну, що є важливим фактором росту і метаболізму [2,7]. Таким чином, усі ці гени причетні як до розвитку локального хронічного запалення та дисрегуляції адіпоцитокінів за умов ожиріння, так і до канцерогенезу, пов'язуючи ожиріння із канцерогенезом [9-11,14,16]. Більше того, зміни в рівні експресії генів *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* та *AIM2* можуть бути чутливими маркерами порушення імунного захисту у підлітків з ожирінням та його ускладненням, резистентністю до інсуліну.

Висновки:

1. Встановлено, що рівень експресії генів *DDX58*, *IFIH1*, *IFI16* та *AIM2* істотно збільшується у лейкоцитах крові підлітків з ожирінням і нормальною чутливістю до інсуліну порівняно з контрольною групою, так само як і за резистентності до інсуліну порівняно з контрольною групою.

2. Розвиток резистентності до інсуліну за умов ожиріння призводить до подальшого збільшення рівня експресії генів *IFIH1*, *IFI16* та *AIM2* і до зниження рівня експресії гена *DDX58* у лімфоцитах крові підлітків при порівнянні з групою дітей, що мали ожиріння і нормальну чутливість до інсуліну.

3. Показано, що у жировій тканині чоловіків за ожиріння спостерігаються менш виразні зміни в індукції експресії генів *DDX58* та *IFI16*, а експресія генів *IFIH1* та *AIM2*, навпаки, зменшується, але рівень експресії гена *LEP* значно збільшується у жировій тканині чоловіків з ожирінням, як за нормальної чутливості до інсуліну, так і за резистентності до нього.

4. Отримані результати свідчать про те, що у лімфоцитах крові підлітків та жировій тканині дорослих чоловіків за умов ожиріння порушується експресія групи генів, які задіяні у багатогранній регуляції імунного захисту та канцерогенезу, і можуть бути чутливими маркерами порушення імунного захисту у підлітків з ожирінням та його ускладненням, резистентністю до інсуліну.

Автор заявляє 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. [и др.] // 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. Сіальованість 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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. 215—290.
7. 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.
8. 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.
9. Innate immunity at mucosal surfaces: the IRE1-RIDD-RIG-I pathway / Lencer W.I., DeLuca H., Grey M.J., Cho J.A. // Trends Immunol. — 2015. — Vol.36, №7. — P. 401—409.
10. Leptin and cancer: Pathogenesis and modulation / Dutta D., Ghosh S., Pandit K. [et al.] // Indian J. Endocrinol. Metab. — 2012. — Vol.6(Suppl. 3). — P. 596—600.
11. Mechanisms and pathways of innate immune activation and regulation in health and cancer / Cui J., Chen Y., Wang H.Y., Wang R.F. // Hum Vaccin Immunother. — 2014. — Vol.10, №11. — P. 3270—3285.
12. 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.
13. Susceptibility of Snark-deficient mice to azoxymethane-induced colorectal tumorigenesis and the formation of aberrant crypt foci / Tsuchihara K., Ogura T., Fujioka R. [et al.] // Cancer Sci. — 2008. — Vol.99, №4. — P. 677—682.
14. The AIM2-like Receptors Are Dispensable for the Interferon Response to Intracellular DNA / Gray E.E., Winship D., Snyder J.M. [et al.] // Immunity. — 2016. — Vol.45, №2. — P. 255—266.
15. 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.
15. The role of interferon induced with helicase C domain 1 (IFIH1) in the development of type 1 diabetes mellitus / Bouças A.P., Oliveira Fdos S., Canani L.H., Crispim D. // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. — 2013. — Vol.57, №9. — P. 667—676.

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.

Статья поступила в редакцию 29.05.2017 г.