

УДК 577.112.7:616

Д.О. Мінченко

Молекулярні основи розвитку ожиріння та його метаболічних ускладнень у дітей

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.2(66):109-112; doi 10.15574/SP.2015.65.109

Метою роботи було проаналізувати наявні у літературі дані про молекулярні основи розвитку ожиріння та його метаболічних ускладнень, пов'язаних з резистентністю до інсуліну, у дітей та підлітків. Численними дослідженнями встановлено, що розвиток ожиріння і пов'язаних з ним метаболічних ускладнень значною мірою обумовлений впливом факторів довкілля, порушенням біологічних ритмів та генетично детермінованою схильністю до цієї патології. Особливе значення приділяють дисрегуляції біологічного годинника, що контролює більшість фізіологічних та метаболічних процесів і тісно поєднаний зі стресом ендоплазматичного ретикулуму, який забезпечує адаптацію клітин до різноманітних змін гомеостазу і є причетним до розвитку ожиріння, резистентності до інсуліну та діабету другого типу. Дискутуються питання щодо можливості створення нових лікарських препаратів та терапевтичних стратегій для впливу на стрес ендоплазматичного ретикулуму за різних захворювань, у тому числі і за ожиріння.

Ключові слова: ожиріння, резистентність до інсуліну, біологічний годинник, стрес ендоплазматичного ретикулуму, діти.

Вступ

За останні десятиліття у всьому світі значно зросла кількість дітей і підлітків з ожирінням. Ожиріння та його метаболічні ускладнення є однією з найважливіших медичних і соціальних проблем сьогодення не лише у дорослих, але й у дітей, оскільки воно значною мірою обумовлено як впливом факторів довкілля та порушенням біологічних ритмів, так і функцією генів, генетично детермінованою схильністю до цієї патології [17,26]. Значущість проблеми ожиріння пов'язана не стільки зі збільшенням маси тіла, скільки з розвитком різноманітних ускладнень, у тому числі резистентності до інсуліну та діабету другого типу [5,19]. Останнім часом особливе значення у розвитку ожиріння у дітей приділяють структурі ліпідних компонентів грудного молока і молочних сумішей для немовлят, а також дисрегуляції біологічного годинника, що контролює більшість фізіологічних та метаболічних процесів в організмі, оскільки саме від цих чинників значною мірою залежить розвиток ожиріння в подальшому житті [4,14].

Дослідженнями, проведеними на молекулярному та клітинному рівнях, встановлено, що за ожиріння відбувається функціональна перебудова геному, змінюється експресія великої кількості генів, причому не лише у жировій тканині, але й в інших органах і тканинах, зростає кількість адіпокінів, а також порушується рівень регуляторних мікроРНК, у тому числі й у плазмі крові [8,23,34]. Більше того, показано, що харчові ліпіди і, зокрема, поліненасичені жирні кислоти, є потужними регуляторами експресії генів, відповідальних за метаболізм ліпідів та глюкози, і забезпечують захист організму від розвитку резистентності до інсуліну, а також ожиріння [4,14,31].

Роль харчових ліпідів у розвитку ожиріння у дітей та підлітків

Жирова тканина є у центрі ожиріння, вона є важливим ендокринним і сигнальним органом, оскільки виробляє і секретує велику кількість пептидів і цитокинів, що називаються адіпокінами, причому їх кількість у дітей з ожирінням істотно змінюється порівняно із здоровими, без ознак ожиріння, дітьми [23,33]. Аналіз їжі, яку вживають діти, показав, що за останні десятиліття кількість жирів у дитячій їжі істотно не змінилась, але значно збільшився

відсоток дітей з надлишковою вагою та ожирінням [4]. Водночас різко змінилась якість жирів у їжі, зменшилась кількість омега-6 поліненасичених жирних кислот, і це є однією із причин розвитку ожиріння у дітей, що підтверджується дослідженнями з використанням молочних сумішей і грудного молока з відомим складом жирних кислот [4,14]. Так, нещодавно було встановлено, що годування немовлят мишею молочною сумішшю IMF (Danone Research), що містить дієтичні ліпіди у вигляді покритих фосфоліпідами великих крапель, зменшує ризик ожиріння у дорослому стані [14].

Крім того, було показано, що додавання у їжу довголанцюгових омега-3 поліненасичених жирних кислот призводить до змін в експресії таких генів, як PPAR α , PPAR γ , PGC-1 α , SREBP1, SOD2 та HIF-1 α у підшкірній жировій тканині підлітків (як дівчат, так і хлопців) з ожирінням [31]. Збагачену омега-3 поліненасиченими жирними кислотами (EPA та DHA) їжу давали дітям п'ять разів на день протягом трьох місяців. Було виявлено зниження індексу маси тіла і рівня тригліцеридів у плазмі крові, а також зниження рівня експресії генів PPAR γ та PGC-1 α у підшкірній жировій тканині, яку брали шляхом біопсії [31].

Молекулярні основи ожиріння у дітей та підлітків

Цікаво відмітити, що експресія генів за ожиріння змінюється по-різному, залежно від того, в якій стадії знаходиться жирова тканина: інтенсивного росту чи просто збереження маси. Так, у дослідях на свинках Ossabaw створили модель дитячого ожиріння і виявили зміни в експресії великої кількості генів у жировій тканині, які істотно відрізнялися від тих змін, що спостерігаються у жировій тканині дорослих людей з ожирінням, зокрема у цих свинок були відсутні зміни в експресії генів, відповідальних за гіпоксію, запалення та ангіогенез [34]. У зв'язку з цим автори висловили припущення, що виявлені у вісцеральному жирі свинок зміни в експресії генів є початковими змінами, що притаманні жировій тканині, яка інтенсивно росте внаслідок висококалорійної дієти [34].

Заслужують на особливу увагу результати досліджень Prats-Puig et al. [8], які показали, що у плазмі крові дітей з ожирінням виразно змінюється рівень мікроРНК і що за їх рівнем можна прогнозувати метаболічні ускладнення ожиріння. Так, рівень miR-221 та miR-28-3p у плаз-

мі знижувався, а miR-486-5p, miR-486-3p, miR-142-3p, miR-130b та miR-423-5p, навпаки, збільшувався.

Зміни в експресії генів за ожиріння є результатом складної комплексної регуляції, яка включає в себе як транскрипційні та пост-транскрипційні механізми, так і епігенетичні механізми, причому останні є досить потужними і змінюють експресію генів не лише у жировій тканині, але й у клітинах інших тканин, зокрема у мононуклеарних клітинах крові, за рахунок метилювання або деметилювання промоторів [1,16,17,19,30,32]. Окрім того, було показано, що як ожиріння, так і астма, супроводжуються специфічними змінами в епігенетичній регуляції експресії значної кількості генів у клітинах крові і що астма у дітей з ожирінням має свої особливості за рівнем метилювання низки генів, як порівняно з астмою без ожиріння, так і з ожирінням без астми [30].

Для виявлення можливих молекулярних механізмів розвитку ожиріння та його ускладнень, пов'язаних з порушенням чутливості до інсуліну та толерантності до глюкози, були проведені дослідження з вивчення експресії низки ключових генів, що контролюють процеси проліферації та апоптозу, а також метаболізму глюкози. Показано, що ожиріння у дітей асоціюється з дисрегуляцією ключових метаболічних та ростових процесів на рівні експресії генів, причому розвиток резистентності до інсуліну у дітей з ожирінням призводить до пригнічення експресії таких генів, як DUSP1, LOX, KRT18, HSD17B2 та HSD17B10, а також генів гліколітичного циклу ENO1 і ENO2, у клітинах крові порівняно з дітьми, що мали ожиріння і нормальну чутливість до інсуліну [1,19].

Роль дисрегуляції біологічного годинника у розвитку ожиріння та його метаболічних ускладнень

Численні дані літератури свідчать про те, що дисрегуляція механізмів функціонування біологічного годинника, представленого низкою взаємопов'язаних між собою циркадальних регуляторних факторів, задіяна у розвитку ожиріння та його ускладнень, включаючи діабет другого типу, оскільки біологічні ритми є інтегральним компонентом практично всіх аспектів життя [6,9,18,20]. Біологічний годинник контролює більшість фізіологічних функцій та основні метаболічні процеси, включаючи процеси проліферації та чутливості до інсуліну, причому основним регулятором є транскрипційний фактор CLOCK:BMAL1, який ритмічно відкриває хроматин, модифікує його і надає можливість іншим транскрипційним факторам змінювати транскрипцію та регулювати біологічні функції [6,12,26].

Недавно показано, що CLOCK:BMAL1 регулює добові коливання чутливості до інсуліну у печінці [11], а PER1 є відповідальним за біоритми всмоктування глюкози із кишечника шляхом модуляції транскрипції і трансляції переносника глюкози SGLT1 [28]. Численні дослідження свідчать про те, що розвиток ожиріння і його метаболічних порушень дуже тісно пов'язаний з дисрегуляцією біологічних ритмів [3,5,9,11,20,26,28]. Так, порушення експресії генів біологічного годинника у вісцеральній жировій тканині асоціюється з метаболічним синдромом [5], а виключення гена BMAL1/ARNTL в адіпоцитах призводить до розвитку ожиріння [26]. Більше того, експресія гена PER1 у жировій тканині за ожиріння асоціюється з гіпотермією цієї тканини та чутливістю до інсуліну і регулюється транскрипційним фактором CLOCK:BMAL1 [3], а для PER2 було встановлено, що він також контролює метаболізм ліпідів шляхом безпосередньої регуляції експресії гена PPAR [29].

Дослідження метилювання промоторів генів CLOCK, PER2 and BMAL1 за ожиріння та метаболічних усклад-

нень продемонструвало наявність асоціації між метилюванням сайтів CpG у промоторах цих генів з ожирінням та метаболічним синдромом, причому метилювання різних сайтів CpG у генах CLOCK та PER2 можна використовувати у якості біомаркерів зміни маси тіла [10]. Таким чином, детальне розуміння ролі сигнально-регуляторної сітки біологічного годинника у контролі балансу поживних речовин на молекулярному, клітинному та системному рівнях безперечно проллє світло на асоціацію біологічних ритмів із захворюваннями і, зокрема, із ожирінням та метаболічними ускладненнями, у тому числі діабетом другого типу.

Роль стресу ендоплазматичного ретикулуму у розвитку ожиріння та обумовлених ним метаболічних ускладнень

Ендоплазматичний ретикулум є надзвичайно чутливою до змін гомеостазу внутрішньоклітинною структурою, що здійснює дуже точний контроль якості протеїнів, які проходять тут процес дозрівання (посттрансляційних модифікацій і згортання) перед переходом їх до апарату Гольджі, причому всі незгорнуті чи неправильно згорнуті протеїни затримуються й обов'язково знищуються. Це стосується переважно тих протеїнів, що секретуються або є трансмембранними системами чи контролюють біосинтез ліпідів [17]. А тому реакція клітин на незгорнуті в ендоплазматичному ретикулумі протеїни (unfolded protein response), що виражається в активації комплексу сигнальних каскадів, є необхідною для збереження його функціональної цілісності і називається «стресом ендоплазматичного ретикулуму». Цей стрес є фундаментальним явищем, що надійно захищає клітини від дії різноманітних чинників, у тому числі і порушення внутрішньоклітинного та позаклітинного гомеостазу [25]. Важливу фізіологічну роль він відіграє у клітинах, пов'язаних із синтезом великої кількості протеїнів для секреції, зокрема у бета-клітинах [25]. Водночас відомо, що стрес ендоплазматичного ретикулуму є одним із факторів загибелі бета-клітин підшлункової залози, а протеїн MIG6 (mitogen inducible gene 6), який індукується за стресу, опосередковує апоптоз цих клітин шляхом активації каспази 3 [24]. Але нещодавно було встановлено, що делеція ASK1 захищає бета-клітини від індукованої стресом смерті, не впливаючи на їх функцію [13].

Але стрес ендоплазматичного ретикулуму, особливо довготривалий, задіяний також і у розвитку багатьох патологій, зокрема він причетний до ожиріння та резистентності до інсуліну і є необхідним фактором росту злоякісних пухлин [15,17,21,22,35]. Цей стрес координує (оркеструє) численні сигнальні шляхи і контролює різні процеси, як у клітині, так і у цілому організмі [2,15]. Більше того, стрес ендоплазматичного ретикулуму пов'язує між собою ожиріння, ефективність дії інсуліну та діабет другого типу [13]. Так, було встановлено, що індукований різноманітними чинниками стрес ендоплазматичного ретикулуму порушує метаболізм ліпідів у печінці і може призводити до захворювань печінки, але на початку він включає серію адаптивних програм для збереження фолдингу протеїнів та ліпідного гомеостазу [35]. Стрес ендоплазматичного ретикулуму є важливим і для підтримки глюкозного гомеостазу через р38MAPK-опосередковану регуляцію сплайс-варіанту ХВР1, основного транскрипційного фактора в реалізації сигналів від ERN1 (сигналювання від ендоплазматичного ретикулуму до ядра 1), ключового сигнального шляху цього стресу [27].

Встановлено, що у розвитку метаболічного синдрому ключову роль відіграє накопичення жирової тканини

з наявними в ній легким запаленням та дисрегуляцією адіпоцитокінів, оскільки ці фактори порушують експресію генів циркадальних та про-запальних факторів також і у клітинах крові, причому експресія гена PER1 негативно корелює з ожирінням [2].

Сигнальні компоненти мережі стресу ендоплазматичного ретикулуму можуть бути мішенями в плані розробки принципово нових лікарських препаратів і терапевтичних стратегій для лікування ожиріння і його метаболічних ускладнень, а також профілактики цих захворювань [7,21,35]. Особливі надії покладають на використання моделей хвороб людини у лабораторних тварин та створення нових малих молекул, зокрема шаперонів та подібних до них сполук, а також мікроРНК, для подолання різноманітних хвороб, включаючи ожиріння, діабет другого типу та атеросклероз [7].

Висновки

1. Численними дослідженнями встановлено, що розвиток ожиріння та обумовлених ним метаболічних ускладнень у дітей є багатфакторним патологічним процесом, пов'язаним з порушенням біологічних ритмів та метаболічних процесів за дії різноманітних зовнішніх та внутрішніх чинників, у тому числі генетично детермінованою схильністю до цього захворювання.

2. Показано, що розвиток як ожиріння, так і його метаболічних ускладнень, асоціюється зі стресом ендоплазматичного ретикулуму, який є відповідальним за оркестрування метаболічних процесів на рівні геному.

3. Дослідження молекулярних основ розвитку ожиріння та його метаболічних ускладнень закладають підґрунтя для створення принципово нових лікарських препаратів і терапевтичних стратегій для лікування цього захворювання, а також його профілактики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Експресія генів ALDOC, TIGAR, ENO1 та ENO2 у клітинах крові дітей чоловічої статі з ожирінням, ускладненим резистентністю до інсуліну / О. В. Тяжка, Д. О. Мінченко, О. С. Моляко [та ін.] // Суч. педіатрія. — 2014. — № 6(62). — P. 112—115.
2. 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.
3. 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. 112813.
4. Ailhaud G. Fatty acid composition of fats is an early determinant of childhood obesity: a short review and an opinion / G. Ailhaud, P. Guesnet [et al.] // Obes. Rev. — 2004. — Vol. 5, № 1. — P. 21—26.
5. Altered clock gene expression in obese visceral adipose tissue is associated with metabolic syndrome / E. Vieira, E. G. Ruano, A. L. C. Figueroa [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol. 9, № 11. — P. e111678.
6. Bray M. S. The role of cell-specific circadian clocks in metabolism and disease / M. S. Bray, M. E. Young // Obes. Rev. — 2009. — Vol. 10 (Suppl. 2). — P. 6—13.
7. Cao S. S. Targeting endoplasmic reticulum stress in metabolic disease / S. S. Cao, R. J. Kaufman // Expert Opin. Ther. Targets. — 2013. — Vol. 17, № 4. — P. 437—448.
8. Changes in circulating microRNAs are associated with childhood obesity / A. Prats-Puig, F. J. Ortega, J. M. Mercader [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2013. — Vol. 98, № 10. — P. 1655—1660.
9. Circadian clock gene expression is impaired in gestational diabetes mellitus / K. I. Pappa, M. Gazouli, E. Anastasiou [et al.] // Gynecol. Endocrinol. — 2013. — Vol. 29, № 4. — P. 331—335.
10. CLOCK, PER2 and BMAL1 DNA methylation: association with obesity and metabolic syndrome characteristics and monounsaturated fat intake / F. I. Milagro, P. Gomez-Abellan, J. Campion [et al.] // Chronobiol. Int. — 2012. — Vol. 29, № 9. — P. 1180—1194.
11. CLOCK/BMAL1 regulates circadian change of mouse hepatic insulin sensitivity by SIRT1 / B. Zhou, Y. Zhang, F. Zhang [et al.] // Hepatology. — 2014. — Vol. 59, № 6. — P. 2196—2206.
12. CLOCK:BMAL1 is a pioneer-like transcription factor / J. S. Menet, S. Pescatore, M. Rosbash [et al.] // Genes Dev. — 2014. — Vol. 28, № 1. — P. 8—13.
13. Deletion of apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) protects pancreatic beta-cells from stress-induced death but not from glucose homeostasis alterations under pro-inflammatory conditions / E. Pepin, A. Higa, C. Schuster-Klein [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol. 9, № 11. — P. e112714.
14. Effect of dietary lipid structure in early postnatal life on mouse adipose tissue development and function in adulthood / A. Oosting, N. van Vlies, D. Kegler [et al.] // Br. J. Nutr. — 2014. — Vol. 111, № 2. — P. 215—226.
15. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes / U. Ozcan, Q. Cao, E. Yilmaz [et al.] // Science. — 2004. — Vol. 306. — P. 457—461.
16. Expression of genes, which control proliferation processes, in subcutaneous adipose tissue of the obese men with glucose intolerance / O. H. Minchenko, Y. M. Bashta, D. O. Minchenko [et al.] // Appl. Cell Biol. — 2014. — Vol. 3, № 4. — P. 120—128.
17. 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.
18. Huang W. Circadian rhythms, sleep, and metabolism / W. Huang, K. M. Ramsey, B. Marcheva, J. Bass // J. Clin. Invest. — 2011. — Vol. 121. — P. 2133—2141.
19. Insulin resistance affects the expression of genes related to the control of cell growth and surviving in blood cells of obese boys / O. V. Tiazhka, D. O. Minchenko, V. V. Davydov [et al.] // Biol. Systems. — 2014. — Vol. 6, № 2. — P. 120—126.
20. Kennaway D. J. Global loss of bmal1 expression alters adipose tissue hormones, gene expression and glucose metabolism / D. J. Kennaway, T. J. Varcoe, A. Voultzis, M. J. Boden // PLoS One. — 2013. — Vol. 8, № 6. — P. 65255.
21. Lee J. Unfolded protein response signaling and metabolic diseases / J. Lee, U. Ozcan // J. Biol. Chem. — 2014. — Vol. 289, № 3. — P. 1203—1211.
22. Manie 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. Manie, J. Lebeau, E. Chevet // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. — 2014. — Vol. 307, № 10. — P. C901—907.
23. Martos-Moreno G. A. Adipokines in childhood obesity / G. A. Martos-Moreno, V. Barrios, J. A. Chowen, J. Argente [et al.] // Vitam. Horm. — 2013. — Vol. 91. — P. 107—142.
24. Mitogen-inducible gene 6 triggers apoptosis and exacerbates ER stress-induced β -cell death / Y. C. Chen, E. S. Colvin, B. F. Maier [et al.] // Mol. Endocrinol. — 2013. — Vol. 27, № 1. — P. 162—171.
25. Molecular mechanisms of ERN1-mediated angiogenesis / O. H. Minchenko, K. I. Kubaichuk, D. O. Minchenko [et al.] // Int. J. Physiol. Pathophysiol. — 2014. — Vol. 5, № 1. — P. 1—22.
26. Obesity in mice with adipocyte-specific deletion of clock component Arntl / G. K. Paschos, S. Ibrahim, W. L. Song [et al.] // Nat. Med. — 2012. — Vol. 18, № 12. — P. 1768—1777.
27. p38 MAPK-mediated regulation of Xbp1s is crucial for glucose homeostasis / J. Lee, C. Sun, Y. Zhou [et al.] // Nat. Med. — 2011. — Vol. 17. — P. 1251—1260.
28. PER1 modulates SGLT1 transcription in vitro independent of E-box status / A. Balakrishnan, A. T. Stearns, S. W. Ashley [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2012. — Vol. 57. — P. 1525—1536.

29. PER2 controls lipid metabolism by direct regulation of PPAR α / B. Grimaldi, M. M. Bellet, S. Katada [et al.] // *Cell Metab.* — 2010. — Vol. 12. — P. 509–520.
30. Rastogi D. Differential epigenome-wide DNA methylation patterns in childhood obesity-associated asthma / D. Rastogi, M. Suzuki, J. M. Grealley // *Sci. Rep.* — 2013. — Vol. 3. — P. 2164.
31. The consumption of n-3 polyunsaturated fatty acids differentially modulates gene expression of peroxisome proliferator-activated receptor α and γ and hypoxia-inducible factor 1 α in subcutaneous adipose tissue of obese adolescents / C. M. Mejia-Barradas, B. E. Del-Rio-Navarro, A. Dominguez-Lopez [et al.] // *Endocrine.* — 2014. — Vol. 45, № 1. — P. 98–105.
32. The expression of TIMP1, TIMP2, VCAN, SPARC, CLEC3B and E2F1 in subcutaneous adipose tissue of obese males and glucose intolerance / D. Minchenko, O. Ratushna, Y. Bashta [et al.] // *CellBio.* — 2013. — Vol. 2, № 2. — P. 25–33.
33. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity / P. Trayhurn // *Physiol. Rev.* — 2013. — Vol. 93, № 1. — P. 1–21.
34. Unique transcriptomic signature of omental adipose tissue in Ossabaw swine: a model of childhood obesity / R. G. Toedebusch, M. D. Roberts, K. D. Wells [et al.] // *Physiol. Genomics.* — 2014. — Vol. 46, № 10. — P. 362–375.
35. Wang S. How does protein misfolding in the endoplasmic reticulum affect lipid metabolism in the liver? / S. Wang, R.J. Kaufman // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2014. — Vol. 25, № 2. — P. 125–132.

Молекулярные основы развития ожирения и его метаболических осложнений у детей

Д.А. Минченко

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

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

Целью работы было проанализировать имеющиеся в литературе данные о молекулярных основах развитии ожирения и его метаболических осложнений, связанных с резистентностью к инсулину, у детей и подростков. Многочисленными исследованиями установлено, что развитие ожирения и связанных с ним метаболических осложнений в значительной степени обусловлено влиянием факторов окружающей среды, нарушением биологических ритмов и генетически детерминированной склонностью к этой патологии. Особое значение уделяется дисрегуляции биологических часов, которые контролируют большинство физиологических и метаболических процессов и тесно связаны со стрессом эндоплазматического ретикулума, а он обеспечивает адаптацию клеток к различным изменениям гомеостаза и является причастным к развитию ожирения, резистентности к инсулину и диабета второго типа. Дискутируются вопросы о возможности создания новых лекарственных препаратов и терапевтических стратегий для влияния на стресс эндоплазматического ретикулума при различных заболеваниях, в том числе и при ожирении.

Ключевые слова: ожирение, резистентность к инсулину, биологические часы, стресс эндоплазматического ретикулума, дети.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.2(66):109-112; doi 10.15574/SP.2015.65.109

Molecular bases of the development of obesity and its metabolic complications in children

D.O. Minchenko^{1,2}

¹Department of Pediatrics №1, National O.O. Bohomolets Medical University, Kyiv 01601, Ukraine;

²Department of Molecular Biology, Palladin Institute of Biochemistry National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine;

The goal of this study was to analyze the literature sources concerning molecular bases of the development of obesity and its complications associated with insulin resistance in children and adolescents. It was shown by multiple investigations that the development of obesity and its metabolic complications is preferentially conditioned by environment factors, dysregulation of biological rhythms and genetic background. Special interest is applicate to biological clock dysregulation, which controls the most physiological and metabolic processes and tightly connected to endoplasmic reticulum stress. This stress provides the adaptation of cells to various changes of homeostasis and is related to the development of obesity, insulin resistance and type 2 diabetes. Possibility of the creation of novel compounds and therapeutic strategies to manipulate levels of endoplasmic reticulum stress in various diseases including obesity is discussed.

Key words: obesity, insulin resistance, biological clock, endoplasmic reticulum stress, children.

Сведения об авторах:

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

Статья поступила в редакцию 19.02.2015 г.