

УДК 577.112.7:616

Д.О. Мінченко^{1,2}

Експресія генів *TIMP1*, *TIMP2*, *THBS1* та *THBS2* у клітинах крові підлітків за умов ожиріння з нормальною та порушеною чутливістю до інсуліну

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):119-122; doi10.15574/SP.2015.68.119

Мета: дослідити рівень експресії генів, що кодують протеїни позаклітинного матриксу (тканинних інгібіторів металопротеїнази *TIMP1* та *TIMP2* і тромбоспондинів *THBS1* та *THBS2*), у клітинах крові підлітків з ожирінням, як за нормальною, так і порушеною чутливістю до інсуліну.

Пацієнти і методи. Дослідження проведені 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. Встановлено, що рівень експресії генів *TIMP1* та *TIMP2* збільшується у два та чотири рази відповідно, а генів *THBS1* та *THBS2*, навпаки, знижується у клітинах крові підлітків за умов ожиріння і нормальної чутливості до інсуліну порівняно з контрольною групою. За умов розвитку резистентності до інсуліну на тлі ожиріння спостерігається подальше різке посилення експресії гена *TIMP1* та зниження рівня експресії генів *TIMP2*, *THBS1* і *THBS2* у клітинах крові, причому зміни в експресії генів *TIMP2* та *THBS1* були виразнішими порівняно з двома іншими генами.

Висновки. Рівень експресії групи генів поліфункціональних протеїнів позаклітинного матриксу, які задіяні у регуляції процесів проліферації, суттєво порушується у клітинах крові підлітків за умов ожиріння, як з нормальною, так і порушеною чутливістю до інсуліну, причому з резистентністю до інсуліну за умов ожиріння асоціюються зміни в експресії усіх досліджених генів, що свідчить про їх причетність до розвитку резистентності до інсуліну та інтолерантності до глюкози.

Ключові слова: ожиріння, підлітки, резистентність до інсуліну, експресія генів, *TIMP1*, *TIMP2*, *THBS1*, *THBS2*, клітини крові.

Вступ

Розвиток ожиріння та його метаболічних ускладнень супроводжується численними порушеннями процесів метаболізму та проліферації, зокрема у жировій тканині і є однією з найважливіших проблем сьогодення в усьому світі [9,13]. Дослідження, проведені на молекулярному та клітинному рівнях, продемонстрували наявність взаємозв'язків між метаболічними порушеннями за ожиріння і його ускладнень (резистентності до інсуліну і діабету другого типу) та дисрегуляцією ключових регуляторних механізмів шляхом змін в експресії великої кількості генів [4,7,8]. Як і багато інших захворювань, ожиріння та його метаболічні ускладнення є результатом тісної взаємодії генетичних факторів і різноманітних зовнішніх чинників, хоча і дисрегуляція метаболізму може, у свою чергу, призводити до певних змін у функціонуванні регуляторних механізмів клітин на різних рівнях [3,6,7]. Відомо, що адипогенез, як і процеси транспорту та метаболізму глюкози і ліпідів, а також багато інших, включаючи процеси проліферації, контролюються низкою тісно взаємопов'язаних між собою регуляторних факторів [3,6,8]. Раніше було показано, що за умов ожиріння без порушення толерантності до інсуліну у клітинах крові дітей посилюється експресія генів альдолази *C* та *TIGAR*, який є залежним від *TP53* регулятором гліколізу та апоптозу, а з резистентністю до інсуліну за умов ожиріння асоціюються лише зміни в рівні експресії генів гліколізу *ENO1* та *ENO2* [1].

В центрі ожиріння є ріст жирової тканини, і накопичення жиру викликає локальне хронічне запалення та дисрегуляцію адипоцитокінів, що причетні до розвитку метаболічного синдрому і можуть порушувати експресію генів й у клітинах крові [2]. Тому встановлення детальних

механізмів порушення процесів метаболізму на молекулярному, клітинному та системному рівнях сприятиме з'ясуванню природи ожиріння та його метаболічних ускладнень, а також розробці нових стратегій лікування та профілактики цих захворювань.

Відомо, що ключові регуляторні фактори позаклітинного матриксу, такі як тканинні інгібітори металопротеїнази (*TIMP1* і *TIMP2*) та тромбоспондини (*THBS1* і *THBS2*), є поліфункціональними, залежними від стресу, протеїнами і контролюють різні метаболічні шляхи, включаючи процеси проліферації та смерті клітин [5,11,14,15]. Так, тканинні інгібітори металопротеїнази не лише проявляють інгібіторну функцію щодо більшості відомих металопротеїназ, але й здатні стимулювати проліферацію клітин та протидіяти апоптозу, а також контролюють адипогенез за умов ожиріння [11,15]. Важлива роль у регуляції міжклітинної взаємодії, ангиогенезу та проліферації була продемонстрована для двох тромбоспондинів (*THBS1* та *THBS2*), які також є поліфункціональними протеїнами [5,14].

Цікаво відмітити, що характерною ознакою 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 незгорнутих або неправильно згорнутих протеїнів, що отримало назву «стресу ендоплазматичного ретикулуму» [6,10,13]. Саме цей стрес є важливим фактором виникнення резистентності до інсуліну, як і багатьох метаболічних порушень за ожиріння, оскільки за стресу ендоплазматичного ретикулуму порушуються сигнальні шляхи від рецептора інсуліну [1,6,9]. Стрес ендоплазматичного ретикулуму є чинником, який контролює експресію великої кількості генів, у тому

числі й тих, що контролюють метаболізм глюкози, і пов'язує між собою ожиріння та його ускладнення [6,9]. Молекулярні механізми участі різних генів у розвитку ожиріння та його ускладнень остаточно не з'ясовані і заслуговують на подальше вивчення.

Метою даної роботи було вивчити рівень експресії генів полі-функціональних протеїнів позаклітинного матриксу *TIMP1*, *TIMP2*, *THBS1* та *THBS2* у клітинах крові підлітків з нормальною або порушеною чутливістю до інсуліну на фоні ожиріння у порівнянні з групою нормальних дітей для виявлення тих генів, зміна експресії яких може бути пов'язана як з розвитком ожиріння, так і резистентності до інсуліну.

Матеріали і методи досліджень

Дослідження проведені на дітях чоловічої статі віком біля 14 років, які були розподілені на три групи (по п'ять у кожній групі). Перша, контрольна, група включала дітей без ознак ожиріння з індексом маси тіла (ІМТ) $18,7 \pm 0,12$ кг/м². До другої групи були відібрані підлітки, що мали ожиріння і нормальну чутливість до інсуліну, а ІМТ дорівнював $31,0 \pm 0,40$ кг/м². Діти третьої групи мали ожиріння (ІМТ = $34,2 \pm 2,39$ 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 біоетичних вимог.

Встановлено, що ІМТ 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) порівняно з контрольною групою дітей. Більше того, індекс резистентності до інсуліну був більшим у 3,7 рази ($p < 0,05$) у групі дітей з ожирінням і порушеною чутливістю до інсуліну порівняно з групою контролю та у 3,2 рази ($p < 0,05$) 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 рази; $p < 0,05$) у дітей, що мали ожиріння, ускладнене резистентністю до інсуліну, порівняно з дітьми контрольної групи.

РНК із крові виділяли за допомогою реагенту Trisol (Invitrogen, США) згідно з протокола 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 із компанії Sigma-Aldrich, США. 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 *TIMP1* (TIMP metalloproteinase inhibitor 1) проводили з праймерами 5'-AATTCGACCTCGTCATCAG-3' — прямий та 5'-TGCAGTTTTCCAGCAATGAG-3' — зворотний, *TIMP2* (TIMP metalloproteinase inhibitor 2) — прямий 5'-GATGCACATCACCCCTCTGTG-3' і зворотний 5'-GTCCGAGAACTCCTGCTTGG-3', *THBS1* (thrombospondin 1) — прямий 5'-TTCTACGAGCTGTGGCAATG-3'

та зворотний 5'-TTTCTTGACAGGCTTTGGTCT-3', а *THBS2* (thrombospondin 2) — 5'-AGCGTCAGATGTGCAACAAG-3' — прямий та 5'-CTTGTCCCTTGCATGGGTTTT-3' — зворотний. Відносно 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'. 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 [12].

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження з вивчення експресії генів поліфункціональних протеїнів позаклітинного матриксу у клітинах крові підлітків з ожирінням, що мали як нормальну, так і порушену чутливість до інсуліну, були проведені для виявлення можливих молекулярних механізмів розвитку ожиріння та його метаболічних ускладнень, пов'язаних з порушенням чутливості до інсуліну. Встановлено, що рівень експресії генів *TIMP1* та *TIMP2* посилюється у клітинах крові дітей за умов ожиріння без ознак резистентності до інсуліну порівняно з контрольною групою (у 2,1 та 3,8 рази відповідно; $p < 0,001$ в обох випадках), але порушення чутливості до інсуліну на тлі ожиріння істотно призводило до ще виразніших змін у рівні експресії обох цих генів, причому у протилежних напрямках (рис. 1). Так, за умов резистентності до інсуліну рівень експресії гена *TIMP1* у дітей додатково зростав утричі ($p < 0,001$) порівняно з групою дітей з ожирінням без істотних змін у чутливості до інсуліну, а експресія гена *TIMP2* при цьому різко знижувалася (у 15 разів; $p < 0,001$).

Встановлено також, що рівень експресії гена *THBS1* у клітинах крові за умов ожиріння без порушення чутливості до інсуліну істотно знижувався (-28%; $p < 0,01$) порівняно з контрольною групою (рис. 2), а рівень експресії гена *THBS2* за цих умов знижувався більш виразно (-43%; $p < 0,001$). За ожиріння, ускладненого резистентністю до інсуліну, рівень експресії обох генів тромбоспонди-

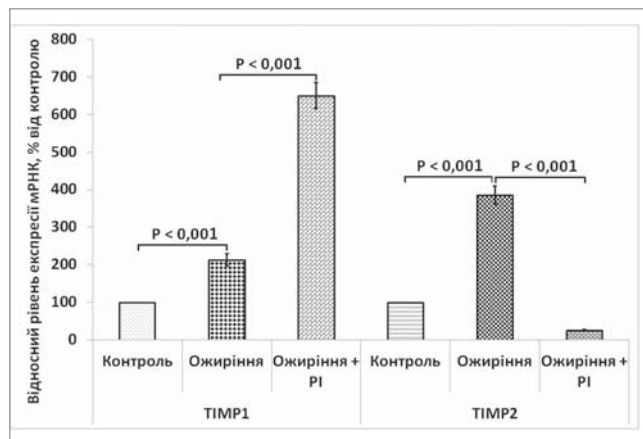


Рис. 1. Відносний рівень експресії генів *TIMP1* та *TIMP2* у клітинах крові дітей чоловічої статі з ожирінням без порушення чутливості до інсуліну (Ожиріння), а також з ожирінням, ускладненим резистентністю до інсуліну (Ожиріння + PI), за даними кількісної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. Контролем слугувала група підлітків без ожиріння (Контроль). Величину експресії цих генів нормалізували по експресії бета-актину, причому рівень експресії генів *TIMP1* та *TIMP2* у контролі був прийнятим за 100%; $n=5$

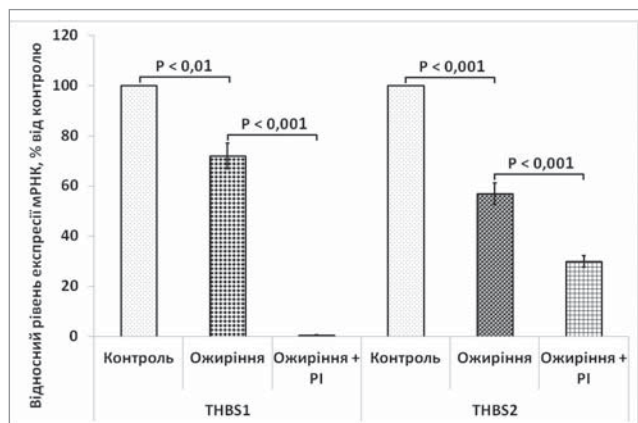


Рис. 2. Відносний рівень експресії генів *THBS1* та *THBS2* у клітинах крові підлітків з ожирінням без порушення чутливості до інсуліну (Ожиріння), а також з ожирінням, ускладненим резистентністю до інсуліну (Ожиріння + PI), за даними кількісної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. Контролем слугувала група підлітків без ожиріння (Контроль). Величини експресії генів *THBS1* та *THBS2* нормалізували по експресії бета-актину, причому рівень експресії цих генів у контролі був прийнятим за 100%; $n=5$.

ну додатково знижувався, причому у значно більшій мірі гена *THBS1*. Так, рівень експресії гена *THBS1* у клітинах крові за умов резистентності до інсуліну знижувався у 144 рази, а гена *THBS2* — лише вдвічі ($p < 0,001$ в обох випадках) порівняно з групою підлітків з ожирінням і нормальною чутливістю до інсуліну (рис. 2).

Посилення експресії генів *TIMP1* та *TIMP2* у клітинах крові за умов ожиріння, як і виразні зміни їх експресії за резистентності до інсуліну на фоні ожиріння, свідчать про їх важливий внесок у розвиток ожиріння та метаболічних ускладнень, що узгоджується з даними інших авторів про участь цих протеїнів позаклітинного матриксу у регуляції численних процесів у клітинах не лише в нормі, але й за різноманітних патологій [11,15]. Більше того, подібні зміни в експресії генів *TIMP1* та *TIMP2* були виявлені також у підшкірній жировій тканині чоловіків з ожирінням, але за умов резистентності до інсуліну спостерігається різке посилення експресії обох цих генів [13].

Таким чином, зміни в експресії генів *TIMP1* та *TIMP2* у підшкірній жировій тканині за умов ожиріння з нормаль-

ною чутливістю до інсуліну корелюють зі змінами експресії цього гена у клітинах крові, що узгоджується з даними Yamaoka et al. [2] про те, що профіль експресії генів у клітинах периферичної крові певною мірою віддзеркалює процеси проліферації в адипоцитах за умов ожиріння.

Виявлене нами зниження рівня експресії генів *THBS1* та *THBS2* у клітинах крові підлітків з ожирінням при нормальній чутливості до інсуліну і ще більше зниження за умов резистентності до інсуліну також узгоджується з функцією тромбоспондинів [5,14], зміна експресії яких може бути причетна до розвитку як ожиріння, так і резистентності до інсуліну, оскільки ці протеїни контролюють процеси ангіогенезу та проліферації, взаємодіючи з іншими регуляторними факторами, а також рецепторами.

Отже результати даної роботи вказують на те, що за умов ожиріння у клітинах крові дітей чоловічої статі змінюється рівень експресії групи генів (*TIMP1*, *TIMP2*, *THBS1* та *THBS2*), які кодують протеїни позаклітинного матриксу і відіграють важливу роль у регуляції процесів проліферації і ангіогенезу. Більше того, з розвитком резистентності до інсуліну на тлі ожиріння корелюють зміни в експресії генів усіх досліджених генів, причому більшою мірою генів *TIMP1*, *TIMP2* та *THBS1*, хоча детальні молекулярні механізми розвитку ожиріння у підлітків і його метаболічних ускладнень, зокрема резистентності до інсуліну, заслуговують на подальше всебічне вивчення.

Висновки

1. Встановлено, що у клітинах крові підлітків за умов ожиріння і нормальної чутливості до інсуліну порівняно з контрольною групою дітей посилюється експресія генів *TIMP1* та *TIMP2*, а генів *THBS1* та *THBS2* — знижується, причому більш виразні зміни виявлені для гена *TIMP2*.

2. Розвиток резистентності до інсуліну за умов ожиріння призводить до подальшого підвищення рівня експресії гена *TIMP1* і до зниження експресії генів *TIMP2*, *THBS1* та *THBS2* у клітинах крові підлітків порівняно з групою дітей, що мали ожиріння і нормальну чутливість до інсуліну.

3. Отримані результати свідчать про те, що у клітинах крові за умов ожиріння порушується експресія групи генів, які кодують поліфункціональні протеїни позаклітинного матриксу і контролюють процеси ангіогенезу та проліферації, і що резистентність до інсуліну за умов ожиріння асоціюється зі змінами в рівні експресії усіх цих генів.

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., Молявко О. С. [та ін.] // Суч. педіатрія. — 2014. — № 6 (62). — С. 112—115.
2. 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. 47377.
3. 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. 112813.
4. Circadian rhythms, sleep, and metabolism / Huang W., Ramsey K. M., Marcheva B., Bass J // J. Clin. Invest. — 2011. — Vol. 121, № 6. — P. 2133—2141.
5. Complex brain malformations associated with chromosome 6q27 gain that includes *THBS2*, which encodes thrombospondin 2, an astrocyte-derived protein of the extracellular matrix / Burnside M. N., Pyatt R. E., Hughes A. [et al.] // Pediatr. Dev. Pathol. — 2015. — Vol. 18, № 1. — P. 59—65.
6. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes / Ozcan U., Cao Q., Yilmaz E., Lee A. H. [et al.] // Science. — 2004. — Vol. 306, № 5695. — P. 457—461.
7. 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.
8. 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.
9. Lee J. Unfolded Protein Response Signaling and Metabolic Diseases / J. Lee, U. Ozcan // J. Biol. Chem. — 2014. — Vol. 289, № 3. — P. 1203—1211.
10. 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. 901—907.
11. MicroRNA-106a targets *TIMP2* to regulate invasion and metastasis of gastric cancer / Zhu M., Zhang N.,

- He S. [et al.] // FEBS Lett. — 2014. — Vol. 588, № 4. — P. 600—607.
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. The expression of TIMP1, TIMP2, VCAN, SPARC, CLEC3B and E2F1 in subcutaneous adipose tissue of obese males and glucose intolerant / Minchenko D., Ratushna O., Bashta Y. [et al.] // CellBio. — 2013. — Vol. 2, № 2. — P. 25—33.
14. Thrombospondin-1-induced vascular smooth muscle cell migration and proliferation are functionally dependent on microRNA-21 / Stein J. J., Iwuchukwu C., Maier K. G., Gahtan V. // Surgery. — 2014. — Vol. 155, № 2. — P. 228—233.
15. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 (TIMP1) controls adipogenesis in obesity in mice and in humans / Meissburger B., Stachorski L., Roder E. [et al.] // Diabetologia. — 2011. — Vol. 54, № 6. — P. 1468—1479.

Экспрессия генов *TIMP1*, *TIMP2*, *THBS1* и *THBS2* в клетках крови подростков с ожирением и нормальной или нарушенной чувствительностью к инсулину

Д.А. Минченко^{1,2}

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

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

Цель: изучить уровень экспрессии генов, кодирующих протеины внеклеточного матрикса (тканевых ингибиторов металлопептидаз *TIMP1* и *TIMP2*, а также тромбоспондинов *THBS1* и *THBS2*), в крови подростков при ожирении с нормальной и нарушенной чувствительностью к инсулину.

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

Результаты. Установлено, что в клетках крови подростков при ожирении и нормальной чувствительности к инсулину по сравнению с контрольной группой уровень экспрессии генов *TIMP1* и *TIMP2* увеличивается в два и четыре раза, соответственно, а генов *THBS1* и *THBS2*, наоборот, снижается. Развитие резистентности к инсулину на фоне ожирения приводит к дополнительному усилению экспрессии гена *TIMP1* и снижению экспрессии генов *TIMP2*, *THBS1* и *THBS2* в клетках крови при сравнении с группой детей с ожирением и нормальной чувствительностью к инсулину. Более того, изменения в экспрессии генов *TIMP2* и *THBS1* были более выраженными по сравнению с двумя другими генами.

Выводы. Уровень экспрессии группы генов полифункциональных протеинов внеклеточного матрикса, которые задействованы в регуляции процессов пролиферации, 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 и интолерантности к глюкозе.

Ключевые слова: ожирение, подростки, резистентность к инсулину, экспрессия генов, *TIMP1*, *TIMP2*, *THBS1*, *THBS2*, клетки крови.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):119-122; doi10.15574/SP.2015.68.119

Expression of *TIMP1*, *TIMP2*, *THBS1* and *THBS2* genes in blood cells of the obese adolescents with normal and impaired insulin sensitivity

D.O. Minchenko^{1,2}

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

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

Objective: To study the expression of genes encoded proteins of extracellular matrix (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases *TIMP1* and *TIMP2* as well as thrombospondins *THBS1* and *THBS2*) in blood cells of obese adolescents with normal and impaired insulin sensitivity.

Materials 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 *TIMP1* and *TIMP2* genes is increased in two and four fold correspondingly, but *THBS1* and *THBS2* genes — decreased in the blood cells of obese adolescent boys with normal insulin sensitivity as compared to control group. Insulin resistance in obese boys leads to additional up-regulation of *THBS1* and down-regulation of *TIMP2*, *THBS1* and *THBS2* 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 two other gene expressions.

Conclusions: It was shown the expression levels of the group of polyfunctional proteins of extracellular matrix, which control cell proliferation, 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 as well as glucose intolerance.

Key words: obesity, adolescents, insulin resistance, gene expressions, *TIMP1*, *TIMP2*, *THBS1*, *THBS2*, blood cells.

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 14.04.2015 г.