

УДК577.112.7:616

**О.В. Тяжка<sup>1</sup>, Д.О. Мінченко<sup>1,2</sup>, О.С. Моляк<sup>2</sup>,  
В.В. Давидов<sup>3</sup>, О.А. Будрейко<sup>3</sup>, Д.К. Кулешова<sup>3</sup>, О.Г. Мінченко<sup>2</sup>**

## **Експресія генів ALDOC, TIGAR, ENO1 та ENO2 у клітинах крові дітей чоловічої статі з ожирінням, ускладненим резистентністю до інсуліну**

<sup>1</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, м. Київ, Україна

<sup>3</sup>ДЗ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2014.6(62):112-115;doi 10.15574/SP.2014.62.112

**Мета:** дослідити рівень експресії генів, які задіяні у гліколітичному шляху метаболізму глюкози, у клітинах крові дітей чоловічої статі з ожирінням, що мали як нормальну, так і порушену чутливість до інсуліну.

**Матеріали і методи.** Дослідження проведені на трьох групах дітей чоловічої статі віком біля 14 років: нормальних (контроль) та з ожирінням, що мали як нормальну, так і порушену чутливість до інсуліну. З клітин крові виділяли РНК і методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції визначали рівень експресії генів, які задіяні у гліколізі.

**Результати.** Встановлено, що рівень експресії генів альдолази С (ALDOC) та регулятора гліколізу та апоптозу, що індукуються TP53 (TIGAR), збільшується, а генів ENO1 та ENO2 істотно не змінюється у клітинах крові за умов ожиріння і нормальної чутливості до інсуліну порівняно з контрольною групою, але за умов резистентності до інсуліну на фоні ожиріння спостерігається зниження рівня експресії генів енолаз ENO1 і ENO2, при відсутності змін у рівні експресії генів ALDOC та TIGAR, порівняно з групою дітей, що мали ожиріння і нормальну чутливість до інсуліну.

**Висновки.** У клітинах крові за умов ожиріння порушується експресія групи генів, які задіяні у гліколітичному шляху метаболізму глюкози, але з резистентністю до інсуліну за умов ожиріння асоціюються лише зміни в рівні експресії генів ENO1 і ENO2, які, можливо, причетні до розвитку резистентності до інсуліну та порушення толерантності до глюкози.

**Ключові слова:** ожиріння, підлітки, резистентність до інсуліну, експресія мРНК, ALDOC, TIGAR, ENO1, клітини крові.

### **Вступ**

Численні дані вказують на те, що за ожиріння спостерігається порушення різноманітних метаболічних процесів, у тому числі і процесів метаболізму глюкози, зокрема у підшкірній жировій тканині [6,16]. Більше того, дослідження, проведені на молекулярному та клітинному рівнях, продемонстрували наявність взаємозв'язків між метаболічними порушеннями за ожиріння і його ускладнень (резистентності до інсуліну і діабету II типу) та дисрегуляцією ключових регуляторних механізмів шляхом змін в експресії численних генів [4,6,11]. Звичайно, ожиріння та його ускладнення, як і багато інших захворювань, є результатом тісної взаємодії генетичних факторів і різноманітних зовнішніх чинників [5,8]. Водночас і порушення метаболізму можуть, у свою чергу, призводити до змін у функціонуванні регуляторних механізмів на різному рівні [10]. Відомо, що процеси транспорту і метаболізму глюкози, ліполіз та адипогенез, а також багато інших процесів, включаючи проліферативні процеси, контролюються сітковою транскрипційних та інших регуляторних факторів [2,4,5]. Можна сподіватися, що пізнання механізмів порушення метаболічних процесів на молекулярному, клітинному та системному рівнях допоможе краще зрозуміти природу ожиріння та його ускладнень і сприятиме розробці нових стратегій профілактики та лікування цих захворювань.

Відомо, що за ожиріння суттєво змінюється інтенсивність гліколізу та процесів проліферації, і важливу роль у цьому відіграє TIGAR (TP53-induced Glycolysis and Apoptosis Regulator), регулятор гліколізу і апоптозу, що індукуюється протеїном пухлин p53 (TP53), відомий також як C12orf5 (хромосома 12, відкрита рамка зчитування 5), який проявляє дві ензиматичні активності: фруктозо-2,6-бісфосфатазу і незалежну від фосфогліколату 2,3-бісфосфогліцератфосфатазу [3,5,7–9]. І хоча TIGAR проявляє дві ензиматичні активності, його каталітична активність до 2,3-бісфосфогліцератфосфату майже у 400 разів більша

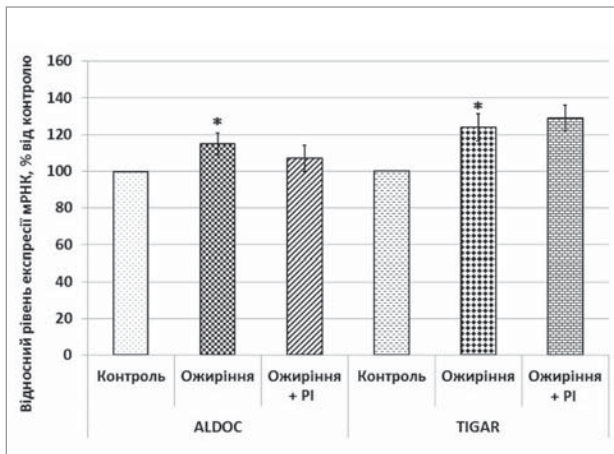
порівняно з фруктозо-2,6-бісфосфатом [7]. Більше того, протеїн TIGAR може утворювати комплекс з гексокіназою 2, посилюючи її ферментативну активність, а це призводить до зниження рівня реактивних форм кисню та знижує апоптоз [3]. Важлива роль у регуляції процесів гліколізу та проліферації була продемонстрована також для альдолази С (ALDOC), відомої ще як фруктозо-1,6-бісфосфат триозофосфатліаза, та енолаз (ENO1 і ENO2), які є поліфункціональними протеїнами, причому було показано, що рівень ALDOC істотно знижується в адипоцитах за умов схуднення, а надекспресію ENO1 пов'язують із процесами проліферації, зокрема ростом злоякісних пухлин [1,14,15].

Важливо відмітити, що характерною детермінантою ожиріння та асоційованої з ним резистентності до інсуліну, як і злоякісного росту, є стрес ендоплазматичного ретикулуму [5,11,12]. Він є центральним фактором виникнення резистентності до інсуліну та багатьох метаболічних порушень за ожиріння, оскільки за стресу ендоплазматичного ретикулуму порушуються сигнальні шляхи з рецептора інсуліну. Стрес ендоплазматичного ретикулуму є чинником, що контролює експресію великої кількості генів, у тому числі і тих, що контролюють метаболізм глюкози, і пов'язує між собою ожиріння та його ускладнення [5]. Разом з тим детальні молекулярні механізми участі різних генів у розвитку ожиріння та його ускладнень не зовсім з'ясовані і заслуговують на подальше детальне вивчення.

**Метою** роботи було вивчити рівень експресії генів ALDOC, TIGAR, ENO1 та ENO2 у клітинах крові дітей чоловічої статі з ожирінням та нормальною або порушеною чутливістю до інсуліну порівняно з групою нормальних дітей для виявлення тих генів, зміна експресії яких може бути пов'язана як з розвитком ожиріння, так і резистентності до інсуліну.

### **Матеріал і методи дослідження**

Дослідження проведені на трьох групах дітей чоловічої статі віком біля 14 років (по п'ять дітей у кожній



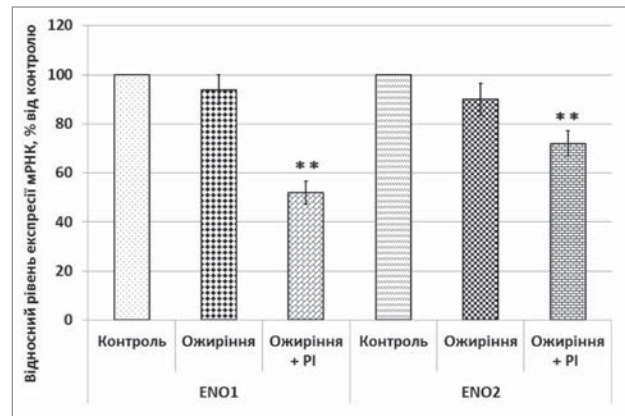
**Рис. 1.** Відносний рівень експресії генів ALDOC та TIGAR у клітинах крові дітей чоловічої статі з ожирінням, а також з ожирінням, ускладненим резистентністю до інсуліну (PI), за даними кількісної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. Контролем слугувала група підлітків без ожиріння. [Величину експресії цих генів нормалізували по експресії бета-актину, причому рівень експресії генів ALDOC та TIGAR у контролі був прийнятим за 100%; n = 5; \* — P<0,05 у порівнянні з контролем].

групі): 1) контрольна група дітей без ознак ожиріння (індекс маси тіла  $18,7 \pm 0,12$  кг/м<sup>2</sup>); 2) група дітей з ожирінням і нормальною чутливістю до інсуліну (індекс маси тіла  $31,0 \pm 0,40$  кг/м<sup>2</sup>); 3) група дітей з ожирінням, що мали резистентність до інсуліну (індекс маси тіла  $34,2 \pm 2,39$  кг/м<sup>2</sup>).

Обстеження пацієнтів і отримання біологічного матеріалу було проведено в ДЗ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», з дотриманням усіх біоетичних вимог.

Так, 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, величина індексу резистентності до інсуліну була значно більшою (у 3,7; P<0,05) у групі дітей з ожирінням і порушеною чутливістю до інсуліну порівняно з групою контролю. Подібні результати були отримані при дослідженні рівня інсуліну у крові натщесерце: відсутність змін у дітей з ожирінням і нормальною чутливістю до інсуліну та значне збільшення (у 3,3 рази; P<0,05) у дітей, що мали ожиріння, ускладнене резистентністю до інсуліну, при порівнянні з контрольною групою дітей.

Рибонуклеїнову кислоту із крові виділяли за допомогою реагенту Trisol (Invitrogen, США) згідно з протоколом виробника. Експресію генів ALDOC, TIGAR, ENO1 та ENO2, 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 праймерів, специфічних для кожного гена, що були отримані з 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.



**Рис. 2.** Відносний рівень експресії генів ENO1 та ENO2 у клітинах крові дітей чоловічої статі з ожирінням, а також з ожирінням, ускладненим резистентністю до інсуліну (PI), за даними кількісної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. [Контролем слугувала група підлітків без ожиріння. Величину експресії генів ENO1 та ENO2 нормалізували по експресії бета-актину, причому рівень експресії цих генів у контролі був прийнятим за 100%; n=5; \*\* — P<0.05 у порівнянні з ожирінням, що не супроводжувалося порушенням чутливості до інсуліну].

Дослідження експресії мРНК TIGAR проводили з праймерами 5' - CGGCATGGAGAAACAAGATT -3' — прямий та 5' - CATGGTCTGCTTTGTCCTCA -3' - зворотний, ALDOC - прямий 5' - GCCTCTAGCTGGGACTGATG -3' і зворотний 5' - TGACACAGCAGCCAAGACC -3', ENO1 - прямий 5' - GAGCTCCGGGACAATGATAA -3' та зворотний 5' - TGTTCCATCCATCTCGATCA -3', а ENO2 - 5' - STTGGAGCTGGTGAAGGAAG -3' — прямий та 5' - TTTTGGGTTGGTCACTCA -3' — зворотний. 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±m. Аналіз результатів проводили за допомогою спеціальної комп'ютерної програми Differential expression calculator, а статистичний аналіз — як описано раніше [13].

### Результати дослідження та їх обговорення

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 метаболізму глюкози та його регуляції у клітинах крові дітей чоловічої статі з ожирінням, що мали як нормальну, так і порушену чутливість до інсуліну. Як видно з рис. 1, рівень експресії генів TIGAR та ALDOC посилюється у клітинах крові дітей за умов ожиріння без ознак резистентності до інсуліну порівняно з контрольною групою (на 24% та 15% відповідно; P<0,05 в обох випадках), але порушення чутливості до інсуліну на фоні ожиріння істотно не впливало на рівень експресії обох цих генів.

Посилення експресії генів TIGAR та ALDOC у клітинах крові за умов ожиріння свідчить про їх можливий внесок у розвиток цієї патології, що узгоджується з даними інших авторів [3,7,9,14], оскільки TIGAR є регулятором гліколізу та апоптозу, а зниження ALDOC в адипоцитах

асоціюється зі схудненням. Разом з тим, функціональне значення змін в експресії TIGAR залишається не зовсім ясним, оскільки він проявляє дві ензиматичні активності і його каталітична активність до 2,3-бісфосфогліцератфосфату майже у 400 разів більша порівняно з фруктозо-2,6-бісфосфатом, а біологічне значення 2,3-бісфосфогліцератфосфату залишається ще не з'ясованим [7].

Водночас рівень експресії генів *ENO1* та *ENO2* у клітинах крові за умови ожиріння істотно не змінювався, але при порушенні толерантності до глюкози — істотно знижувався (на 45% та 20% відповідно;  $P < 0,05$  в обох випадках; рис. 2), що також узгоджується з даними літератури про порушення процесів гліколізу за умов резистентності до інсуліну та порушенні толерантності до глюкози, як і за діабету II типу, хоча зі змінами в експресії енолаз пов'язують також активацію процесів росту [1,2,5,6,15].

Таким чином, результати даної роботи вказують на те, що за умов ожиріння у клітинах крові дітей чоловічої статі посилюється експресія генів *ALDOC* та *TIGAR*, які відіграють важливу роль у регуляції гліколітичного шляху метаболізму глюкози та процесів проліферації й

апоптозу. Разом з тим, з порушенням чутливості до інсуліну на фоні ожиріння корелюють зміни в експресії генів *ENO1* та *ENO2*, хоча детальні молекулярні механізми як розвитку ожиріння, так і його ускладнень, заслуговують на подальше всебічне вивчення.

### Висновки

1. У клітинах крові дітей чоловічої статі за умов ожиріння і нормальної чутливості до інсуліну порівняно з контрольною групою дітей посилюється рівень експресії генів *ALDOC* та *TIGAR*, при відсутності істотних змін в рівні експресії генів *ENO1* та *ENO2*.

2. Порушення чутливості до інсуліну за умов ожиріння призводить до зниження експресії генів *ENO1* та *ENO2* у клітинах крові порівняно з групою дітей, що мали ожиріння і нормальну чутливість до інсуліну.

3. Отримані результати вказують на те, що в клітинах крові за умов ожиріння порушується експресія групи генів, які контролюють гліколіз, і що резистентність до інсуліну за ожиріння асоціюється зі змінами в рівні експресії генів *ENO1* та *ENO2*.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Alpha-enolase as a potential cancer prognostic marker promotes cell growth, migration, and invasion in glioma / Song Y., Luo Q., Long H. [et al.] // *Mol. Cancer*. — 2014. — Vol. 13. — P. 65.
2. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome / Ruderman N. B., Carling D., Prentki M., Cacicedo J. M. // *J. Clin. Invest.* — 2013. — Vol. 123, № 7. — P. 2764—2772.
3. Cheung E. C. Mitochondrial localization of TIGAR under hypoxia stimulates HK2 and lowers ROS and cell death / E. C. Cheung, R. L. Ludwig, K. H. Vousden // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2012. — Vol. 109, № 50. — P. 20491—20496.
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. 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.
6. Expression of protein phosphatase DUSP genes in subcutaneous adipose tissue of obese men with normal and impaired glucose tolerance / Bashta Y. M., Minchenko D. O., Bova D. O. [et al.] // *Biol. Systems*. — 2014. — Vol. 6, № 1. — P. 3—9.
7. Identification of TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator (TIGAR) as the phosphoglycolate-independent 2,3-bisphosphoglycerate phosphatase / Gerin I., Noel G., Bolsee J., Haumont O. [et al.] // *Biochem. J.* — 2014. — Vol. 458, № 3. — P. 439—448.
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. Knockdown of TIGAR by RNA interference induces apoptosis and autophagy in HepG2 hepatocellular carcinoma cells / Ye L., Zhao X., Lu J. [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2013. — Vol. 437, № 2. — P. 300—306.
10. 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.
11. Lee J. Unfolded Protein Response Signaling and Metabolic Diseases / J. Lee, U. Ozcan // *J. Biol. Chem.* — 2014. — Vol. 289, № 3. — P. 1203—1211.
12. Molecular mechanisms of ERN1-mediated angiogenesis / Minchenko O. H., Kubaichuk K. I., Minchenko D. O. [et al.] // *Int. J. Physiol. Pathophysiol.* — 2014. — Vol. 5, № 1. — P. 1—22.
13. 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.
14. Physiological response of adipocytes to weight loss and maintenance / Verhoef S. P., Camps S. G., Bouwman F. G. [et al.] // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8, № 3. — P. e58011.
15. Role of enolase-1 in response to hypoxia in breast cancer: exploring the mechanisms of action / Gao J., Zhao R., Xue Y. [et al.] // *Oncol. Rep.* — 2013. — Vol. 29, № 4. — P. 1322—1332.
16. 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.

### Експресія генів, контролюючих метаболізм глюкози, в крові мальчиків с ожирением, осложненным резистентностью к инсулину

А.В. Тяжкая<sup>1</sup>, Д.А. Минченко<sup>1,2</sup>, В.В. Давыдов<sup>3</sup>, О.С. Моляк<sup>2</sup>, Е.А. Будрейко<sup>3</sup>, Д.К. Кулешова<sup>3</sup>, А.Г. Минченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев, Украина

<sup>2</sup> Институт биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины, Киев, Украина

<sup>3</sup> ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМНУ», 61153, Харьков, Украина

**Цель:** изучить уровень экспрессии генів, задействованных в гликолитическом пути метаболізма глюкози, в клетках крови детей мужского пола с ожирением, имевших как нормальную, так и нарушенную чувствительность к инсулину.

**Материалы и методы.** Исследования проведены на трех группах детей мужского пола в возрасте около 14 лет: нормальных (контроль) и с ожирением, которые имели как нормальную, так и нарушенную чувствительностью к инсулину. Из клеток крови выделяли РНК и методом количественной полимеразной цепной реакции определяли уровень экспрессии генов, задействованных в гликолизе.

**Результаты.** Установлено, что уровень экспрессии генов альдолазы С (ALDOC) и регулятора гликолиза и апоптоза, который индуцируется TP53 (TIGAR), увеличивается, а генов ENO1 и ENO2 существенно не изменяется в клетках крови при ожирении и нормальной чувствительности к инсулину в сравнении с контрольной группой, но при резистентности к инсулину на фоне ожирения наблюдается снижение уровня экспрессии генов эналаз ENO1 и ENO2 при отсутствии изменений в уровне экспрессии генов ALDOC и TIGAR, по сравнению с группой детей с ожирением и нормальной чувствительностью к инсулину.

**Выводы.** В клетках крови при ожирении нарушается экспрессия группы генов, задействованных в гликолитическом пути метаболизма глюкозы, но с резистентностью к инсулину при ожирении ассоциируются только изменения в уровне экспрессии генов ENO1 и ENO2, которые, возможно, причастны к развитию резистентности к инсулину и нарушению толерантности к глюкозе.

**Ключевые слова:** ожирение, подростки, резистентность к инсулину, экспрессия мРНК, ALDOC, TIGAR, ENO1, клетки крови.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2014.6(62):112-115;doi 10.15574/SP.2014.62.112

### **Expression of genes, which control glucose metabolism, in the blood of the obese boys with insulin resistance**

*O.V. Tiazhka<sup>1</sup>, D.O. Minchenko<sup>1,2</sup>, V.V. Davydov<sup>3</sup>, O.S. Moliavko<sup>1</sup>, O.A. Budreiko<sup>3</sup>, D.K. Kulieshova<sup>3</sup>, O.H. Minchenko<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>National O.O. Bohomolets Medical University, Kyiv, Ukraine;

<sup>2</sup>Palladin Institute of Biochemistry National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>SI «Institute of children and adolescent health care National Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

**Objective:** To study the expression of genes, which responsible for glycolytic glucose metabolism, in the blood of obese boys with and without of insulin resistance as well as in normal (control) individuals.

**Materials and Methods:** The 15 boys with mean age 14 years participate in this study. They were divided into three equal groups: normal individuals as control and patients with obesity and with or without insulin resistance. Glycolytic gene expressions were studied in blood cells using quantitative polymerase chain reaction.

**Results:** It was shown that the expression level of aldolase C (ALDOC) and (TIGAR) genes is increased, but ENO1 and ENO2 genes — significantly does not change in the blood cells of obese boys with normal insulin sensitivity as compared to control group. Insulin resistance in obese boys leads to down-regulation of ENO1 and ENO2 genes in the blood cells as compared to obese patients with normal insulin sensitivity.

**Conclusions:** Results of this study provide evidence that obesity affects the expression of the subset of glucose metabolism-related genes in the blood cells and that insulin resistance in obesity is associated with changes in the expression level of ENO1 and ENO2 genes, which contribute to the development of insulin resistance as well as glucose intolerance and may reflect the changes in fat tissue.

**Key words:** obesity, boys, insulin resistance, mRNA expression, ALDOC, TIGAR, ENO1, blood cells.

#### **Сведения об авторах:**

**Тяжка Александра Василівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8-а, тел. 044-465-17-88.

**Мінченко Дмитро Олександрович** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8-а, тел. 044-465-17-89.

**Молявко Оксана Сергіївна** — інженер-біохімік відділу молекулярної біології Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України. Адреса: м. Київ, вул. Леонтовича, 9, тел. 044-265-61-51.

**Давидов Вадим В'ячеславович** — д.мед.н., проф., зав. лабораторією вікової ендокринології та обміну речовин ДЗ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. 50-річчя ВЛКСМ, 52А, тел. 057-262-40-21.

**Будреико Олена Анатоліївна** — д.мед.н., зав. відділу ендокринології ДЗ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. 50-річчя ВЛКСМ, 52А, тел. 057-262-21-95.

**Кулешова Дарія Константинівна** — к.б.н., лікар-лаборант клініко-діагностичної лабораторії ДЗ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. 50-річчя ВЛКСМ, 52А, тел. 057-262-90-19.

**Мінченко Олександр Григорович** — д.б.н., проф., зав. відділу молекулярної біології Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України. Адреса: м. Київ, вул. Леонтовича, 9, тел. 044-265-61-51.

Статья поступила в редакцию 20.09.2014 г.