

## ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНА *FNDC5* НА СХИЛЬНІСТЬ ДО РОЗВИТКУ ОЖИРІННЯ В ЖІНОК II ПЕРІОДУ ЗРІЛОГО ВІКУ

**Вступ.** Як свідчать результати нещодавно проведених досліджень, оздоровчий ефект фізичних вправ при ожирінні реалізується за рахунок дії на адипоцити міокіну іризину. Іризин утворюється шляхом відщеплення від мембранного білка *FNDC5*. Поліморфізми цього гена можуть зумовлювати чутливість до інсуліну та схильність до розвитку ожиріння, ефективність зменшення маси тіла під впливом фізичних навантажень.

**Мета дослідження** – визначити характер взаємозв'язку між варіантами гена *FNDC5* та схильністю до розвитку ожиріння, ефективністю впливу різних програм оздоровчого фітнесу на зменшення маси тіла, встановити можливість використання поліморфних варіантів гена як маркера ефективності застосування програм оздоровчого фітнесу.

**Методи дослідження.** У тримісячній програмі оздоровчого фітнесу з аеробним характером тренувань взяла участь 39 жінок II періоду зрілого віку з I–III ступенями ожиріння. На початку і після програми вимірювали антропометричні та біохімічні показники крові (інсулін, глюкоза, HOMA, ліпопротеїни високої і низької щільності, холестерин, тригліцериди, іризин, лептин, гормони). Три поліморфізми гена *FNDC5* визначали методом сканування мікрочіпів з ДНК букального епітелію.

**Результати й обговорення.** Однофакторний дисперсійний аналіз результатів дослідження впливу поліморфізмів гена *FNDC5* на схильність до розвитку ожиріння виявив вірогідну асоціацію алельних варіантів *T/G*-поліморфізму гена *FNDC5* (*rs16835198*) ( $p=0,0015$ ) з індексом маси тіла жінок з ожирінням та дозволив нам стверджувати, що індекс маси тіла жінок з *G/G*-генотипом вірогідно перевищує аналогічний показник у жінок з *T/T*- і *T/G*-генотипами ( $p=0,0012$ ). Носійство *T/T*-генотипу за *T/G*-поліморфізмом гена *FNDC5* (*rs1683598*) сприяє підвищенню рівня інсуліну в крові жінок з ожирінням та індексу HOMA-IR. Асоціації поліморфізмів гена *FNDC5* з рівнем іризину в плазмі крові жінок з ожирінням та ефективністю зменшення маси тіла й інсулінової чутливості під впливом тримісячної програми оздоровчого фітнесу в нашій роботі не встановлено.

**Висновки.** *G*-алель та *G/G*-генотип за *T/G*-поліморфізмом гена *FNDC5* (*rs16835198*) асоційовані з підвищеним індексом маси тіла та сприяють розвитку ожиріння. *T/G*-поліморфізм гена *FNDC5* можна розглядати як молекулярно-генетичний маркер ожиріння. Поліморфізм *rs1683598* гена *FNDC5* асоційований з інсулінорезистентністю, а *T/T*-генотип поліморфізму *rs1683598* гена *FNDC5* сприяє зниженню чутливості до інсуліну, зростанню інсулінорезистентності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: міокіни; іризин; генний поліморфізм; ожиріння; фізичні навантаження; скелетні м'язи; оздоровчий фітнес.

ВСТУП. Згідно із сучасними уявленнями, розвиток ожиріння спричиняють як спадкові (генетичні та епігенетичні), так і середовищні фактори [1, 2]. Одним із головних засобів превенції та менеджменту ожиріння є фізичні вправи. Програми занять оздоровчим фітнесом, спрямовані на корекцію маси тіла, користуються підвищеним попитом у населення, особливо в жінок II періоду зрілого віку, що зумовлено їх професійним та соціальним розквітом у цьому віці й, поряд із тим, проблемою надмірної маси тіла. Водночас ефективність існуючих програм оздоровчих занять для осіб з ожирінням становить 79–83 %, що розкриває потенційні можливості для вдосконалення та пошуку ефективні-

© Ю. М. Панченко, С. Б. Дроздовська, 2023.

ших програм [3]. Ефективність програм оздоровчих фізичних вправ можна підвищити за рахунок біохімічних, генетичних, епігенетичних та мікробіомних маркерів, що дозволить індивідуалізувати програми, вибрати найбільш адекватні фізичні вправи відповідно до індивідуальних особливостей осіб, які займаються [4].

Протягом останнього десятиліття дослідники чітко встановили, що скелетні м'язи не тільки виконують скоротливу функцію, а також виробляють тканинні гормони, які забезпечують взаємозв'язок між м'язами та іншими тканинами [5]. Групу тканинних гормонів, що виробляються міоцитами під час м'язових скорочень, називають міокінами. Міокіни здійснюють аутокринну регуляцію м'язового метаболізму та впливають

на адипоцити, мозок, печінку, кістки, серце шляхом взаємодії з рецепторами. Серед великого ряду речовин, що належать до міокінів, таких, як інтерлейкін-15, інтерлейкін-6, інтерлейкін-8 та ін., важливе місце займає іризин, про який уперше згадано у 2012 р. [6]. Іризин – це молекулярний імітатор фізичних вправ, що викликає побуріння адипоцитів, модулює метаболічні процеси, регулює кістковий метаболізм та функції нервової системи [7]. Останнім часом збільшилась кількість публікацій, в яких доводиться важлива роль іризину як фактора протидії розвитку ожиріння. На думку деяких авторів, іризин індукує побуріння білої жирової тканини з підвищенням експресії білка роз'єднувача UCP1 та інших генів бурої жирової тканини [8].

Іризин є фрагментом білкового продукту гена *FNDC5* (протеїну 5, що містить домен фібронектину III типу). Ген *FNDC5* розташований на хромосомі 1p35.1, складається із 6 екзонів, 5 інтронів та охоплює 8,47 kb [8]. За даними бази GeneCards, ген налічує 4699 поліморфних варіантів, з них клінічне значення встановлено для 8 варіантів. Поліморфізми цього гена найчастіше вивчають у зв'язку з інсуліновою чутливістю. У дорослих виявили асоціацію двох поліморфізмів (rs16835198 і rs726344) з даним показником [8, 9]. Під час досліджень, проведених на 1976 добровольцях, які виконували тест на толерантність до глюкози, було встановлено, що поліморфізми rs16835198, rs726344 гена *FNDC5* асоційовані з чутливістю до інсуліну. G-алель rs16835198 асоційований із зростанням концентрації інсуліну, зниженням індексу інсулінової чутливості й підвищенням індексу HOMA-IR. У ході повторних досліджень доведено, що rs726344 впливає на інсулінову чутливість. Мінорний A-алель rs726344 асоційований із підвищенням індексу HOMA-IR, зниженням індексу інсулінової чутливості й зростанням концентрації інсуліну в глюкозному тесті (алель, що спричиняє інсулінову нечутливість). Крім того, поліморфізми цього гена досліджували у зв'язку з довголіттям [10, 11]. Проте не було встановлено відмінностей між частотою генотипів та алелів цього гена у довгожителів та осіб контрольної групи, не виявлено асоціації між поліморфізмами і довголіттям [10].

У декількох дослідженнях встановлено, що A/A-генотип rs3480 (A/G) та G-алель частіше трапляються в групах осіб з ожирінням, що дозволяє віднести цей алель до групи алелів генетичного ризику ожиріння. Згідно з результатами італійських дослідників, rs3480 асоційований з антропометричними показниками, такими, як маса жиру та співвідношення талії і стегон [12]. Результати метааналізу, що включав 7 до-

сліджень цього поліморфізму, дозволяють стверджувати, що G/G-генотип асоційований із ризиком розвитку цукрового діабету 2 типу, проте метааналіз 5 досліджень поліморфізму rs16835198 не виявив такої асоціації [13].

Учені виявили епістаз впливу декількох алелів інших генів на рівень експресії гена *FNDC5*. Встановлено, що поліморфізм rs16835198 гена *FNDC5* асоційований із довголіттям з урахуванням наявності різних алелів генів *APOE* та *FOXOA3* [11]. Тобто експресія гена *FNDC5* залежить від алелів генів *APOE* та *FOXOA3*. Встановлено, що поліморфізм rs16835198 гена *FNDC5* асоційований із довголіттям тільки у випадку носійства T-алеля (rs2802292) гена *FOXOA3*. В осіб з G/G-генотипом (rs16835198) частота носійства алеля T (*FOXOA3* rs2802292) була значно вищою в разі довголіття. З іншого боку, в осіб, які не мали алеля ризику ε4 (*APOE*), частота G-алеля була більшою серед довгожителів, ніж у контрольній групі. Також у носіїв алеля ε2, що знижує ризик розвитку хвороби Альцгеймера, частота G-алеля перевищувала таку в контрольній групі.

Крім того, було встановлено, що поліморфізм rs16835198 гена *FNDC5* вірогідно взаємодіє з поліморфізмами rs3755863, rs8192678 гена *PGC-1α*, харчовою поведінкою, інтенсивністю фізичної активності при появі ожиріння в дітей та дорослих [14]. Таким чином, генотипи цих трьох поліморфізмів можуть пояснювати розвиток ожиріння. Діти з T/T-генотипом гена *FNDC5* (rs16835198) схильні до розвитку ожиріння за умови несприятливої харчової та рухової поведінки [15].

Незважаючи на те, що асоціацію одонуклеотидних поліморфізмів досліджуваного гена зі схильністю до ожиріння, чутливістю до інсуліну та глюкозним гомеостазом показано в ряді робіт, результати цих досліджень суперечать одні одним, крім того, не досліджено впливу даних поліморфізмів на ефект від занять оздоровчим фітнесом. Нерідко частота мінорних алелів така низька, що не дозволяє встановити вірогідну асоціацію цих поліморфізмів із рівнем експресії гена у скелетних м'язах.

Мета дослідження – визначити характер взаємозв'язку між варіантами гена *FNDC5* та схильністю до розвитку ожиріння, ефективністю впливу різних програм оздоровчого фітнесу на зменшення маси тіла, встановити можливість використання поліморфних варіантів гена як маркера ефективності застосування програм оздоровчого фітнесу.

Дослідження виконується згідно з темою 2.8 плану наукової роботи Національного університету фізичного виховання і спорту України на 2021–2025 рр. “Вплив екзогенних та

ендогенних факторів на перебіг адаптаційних реакцій організму до фізичних навантажень різної інтенсивності” (державний реєстраційний номер 012U108187).

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** У ході роботи було обстежено 39 жінок II періоду зрілого віку з I–III ступенями ожиріння. Дослідження проводили на кафедрі медико-біологічних дисциплін Національного університету фізичного виховання і спорту України. Усі жінки брали участь у тримісячній програмі оздоровчого фітнесу з аеробним характером тренувань. Композиційний склад тіла визначали методом біоелектричного імпедансного аналізу за допомогою приладу “Tanita BC-731”. Зразки букального епітелію аналізували в комерційній лабораторії (Akesogen, UK). Екстракцію ДНК проводили, застосовуючи реактиви Qiagen, на автоматичному приладі “Kingfisher FLEX” (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, US). Сканування мікрочіпів здійснювали за допомогою автоматичного пристрою “GeneTitan” (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, US), за протоколом Axiom 2.0. Дані аналізували з використанням CEL-даних та програмного забезпечення Affymetrix Axiom Analysis Suite (Affymetrix, Santa Clara, CA, US). Рівень іризину визначали за допомогою ферментного імуносорбентного аналізу (ELISA) із застосуванням наборів реактивів Human Irisin ELISA Kit (Wuhan Fine Biotech Co). Біохімічні дослідження параметрів крові жінок проводили у науково-консультативному відділі амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України. Характеристики жінок, які брали участь у дослідженні, наведено в таблиці.

Таблиця – Антропометричні та біохімічні показники крові жінок з ожирінням

Показник	M±σ
Вік, роки	48,1±9,7
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м <sup>2</sup>	35,1±2,6
Жирова маса, %	41,6±5,7
Вісцеральний жир, %	11,6±3,2
HbA1C, %	5,6±1,1
Інсулін, мкО/мл	18,6±4,6
Індекс НОМА-ІR	4,8±1,5
Загальний холестерин, ммоль/л	5,8±0,8
Глюкоза, ммоль/л	5,8±1,3
Тригліцериди, ммоль/л	2,0±0,6
Ліпопротеїни високої щільності, ммоль/л	1,3±0,2
Ліпопротеїни низької щільності, ммоль/л	4,0±0,7
Аланінамінотрансфераза, Од/л	21,9±6,6
Аспартатамінотрансфераза, Од/л	20,7±6,3
Тиреотропний гормон, мкО/мл	2,4±0,7
Лептин, нг/мл	65,3±27,3
Іризин, нг/мл	218,2±45,3
Глюкагоноподібний пептид, ммоль/л	19,8±2,6

Для оцінки вірогідності відмінностей між антропометричними і біохімічними показниками жінок з різними генетичними варіантами та пошуку асоціації поліморфізмів з показниками композиційного складу тіла і метаболізму використовували однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA, який проводили за допомогою програмного забезпечення GraphPad Prism 9.5.1 (GraphPad Software, Inc, San Diego, CA, USA). Усі дані наведено у вигляді M±σ (стандартне відхилення). Значення p<0,05 розглядали як статистично вірогідне.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** При дослідженні впливу поліморфізмів гена іризину (*FNDC5*) на схильність до ожиріння ми встановили поширеність алейних варіантів трьох поліморфізмів цього гена в жінок з ожирінням. Два з трьох досліджених поліморфізмів показали високу частоту рідкісного алеля, що дозволяє розглядати їх як молекулярно-генетичні маркери. Хоча, за даними бази даних dbSNP (ALFA project), частота G-алеля (rs3480) у світовій популяції становить 0,4111, у європейській – 0,4053, у нашій групі вона є дещо вищою – 0,4615, що можна пояснити специфічністю вибірки. Частота рідкісного T-алеля (rs16835198) у нашій вибірці становила 0,295, що є дещо нижчим значенням, ніж у світовій (0,325) та європейській (0,357) популяціях.

Частота зустрічі рідкісного C-алеля A/C-поліморфізму (rs726344) у нашій вибірці є низькою (0,0897), тому цей алель характеризується низькою інформативністю і не може бути адекватним маркером схильності до ожиріння. Хоча в літературі є дані, що A-алель поліморфізму rs726344 має вірогідно вищу люциферазну активність, ніж G-алель, тоді як T-алель поліморфізму rs16835198 демонструє тільки тенденцію до вищої люциферазної активності порівняно з G-алелем [10], але низька частота в українській популяції не дозволяє використовувати його як маркер. Крім того, він близький за значенням до середньопопуляційного (0,092) за даними бази bSNP NCBI. Таким чином, з трьох поліморфізмів, які ми досліджували, кандидатами в молекулярно-генетичні маркери можуть бути лише два з них: поліморфізми rs3480 та rs16835198 цього гена.

Аналіз результатів дослідження впливу поліморфізмів гена *FNDC5* на схильність до розвитку ожиріння проводили за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (рис. 1). Це дозволило виявити вірогідний вплив генотипу за T/G-поліморфізмом гена *FNDC5* (rs16835198) (p=0,0015) на ІМТ та стверджувати, що ІМТ осіб з G/G-генотипом вірогідно перевищує аналогічний

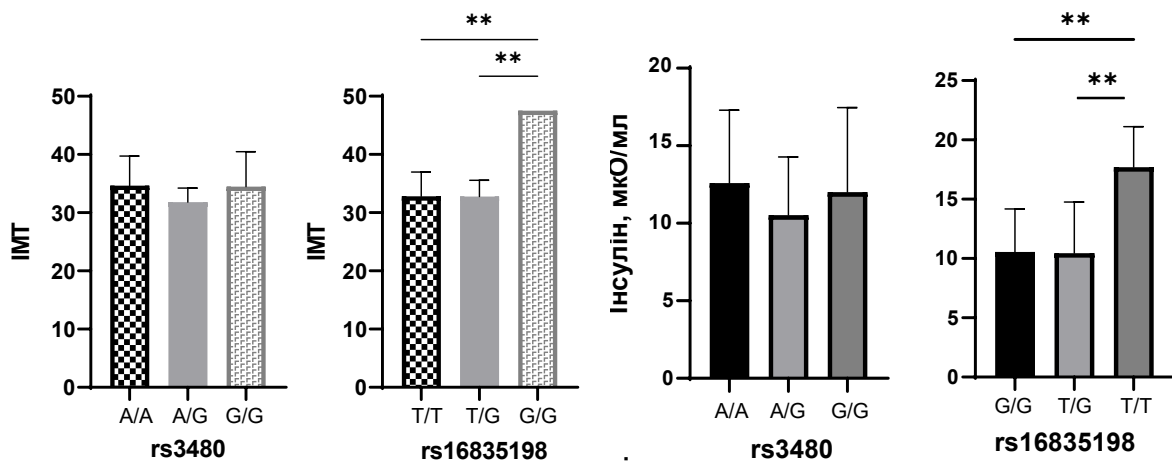


Рис. 1. Асоціація алейних варіантів гена *FNDC5* з індексом маси тіла в жінок з ожирінням (n=39).

Примітка. \*\* – статистично вірогідні відмінності між показниками двох груп (p<0,005).

показник у жінок з T/T- і T/G-генотипами (p=0,0012). Результати свідчать про те, що G-алель та G/G-генотип за T/G-поліморфізмом гена *FNDC5* (rs16835198) асоційовані з підвищеним IMT та сприяють розвитку ожиріння. Встановлені закономірності збігаються з результатами досліджень, в яких G/T-генотип поліморфізму rs16835198 гена *FNDC5* збільшує ризик надмірної маси тіла та ожиріння у хлопців, G/G-генотип зменшує ризик ожиріння у дівчат, а T/T-генотип збільшує цей ризик [14].

Ряд авторів вважає, що досліджені поліморфізми гена *FNDC5* не впливають на схильність до розвитку ожиріння, але сприяють інсулінорезистентності. Для перевірки цієї гіпотези ми дослідили показник метаболізму в жінок з ожирінням і встановили наявність асоціацій з показниками вуглеводного обміну. Результати наведено на рисунку 2.

Рівень інсуліну в жінок з різними генотипами поліморфізму rs3480 вірогідно не відрізнявся. Найвищим рівень інсуліну був у жінок з T/T-генотипом за поліморфізмом rs16835198 – (17,70±3,42) мкОд/мл. Цей показник вірогідно відрізнявся від аналогічного показника в жінок з T/G-генотипом (p=0,0057) та G/G-генотипом (p=0,0049). Аналогічну закономірність спостерігали щодо показника інсулінорезистентності індексу HOMA-IR. Найбільший показник відзначено в жінок з T/T-генотипом за поліморфізмом rs16835198 – 4,67±1,95, він вірогідно перевищував показники осіб з G/G- та T/G-генотипами (p<0,0001). Але асоціації поліморфізмів цього гена з рівнем глюкози не встановлено. Таким чином, у наших дослідженнях підтверджено раніше встановлений факт, що поліморфізм rs16835198 асоційований із чутливістю до інсуліну [8].

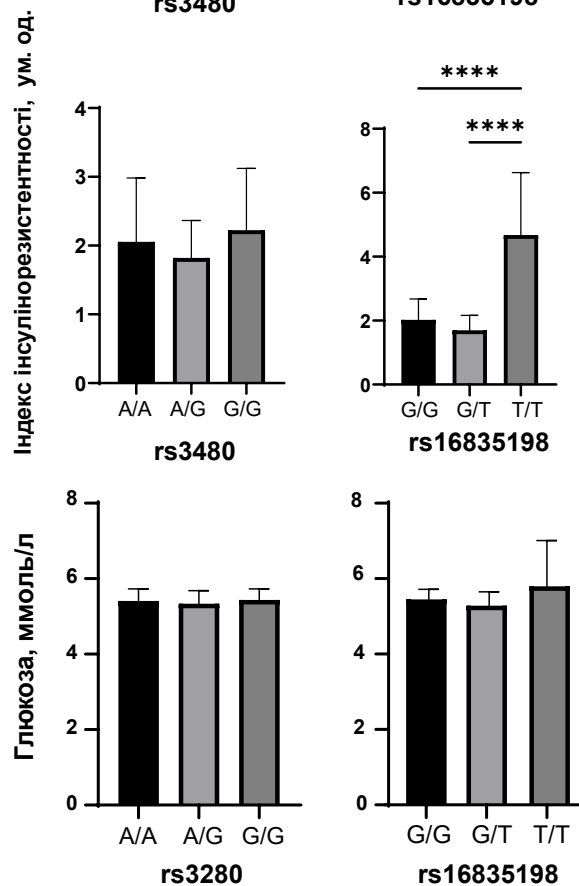


Рис. 2. Асоціація поліморфізмів гена *FNDC5* з показниками вуглеводного обміну в крові жінок з ожирінням.

Примітка. \*\* – статистично вірогідні відмінності між показниками двох груп (p<0,005); \*\*\*\* – статистично вірогідні відмінності між показниками двох груп (p<0,0001).

При дослідженні асоціації алейних варіантів гена *FNDC5* з рівнем ірису в плазмі крові жінок з ожирінням вірогідного впливу жодного з вивчених поліморфізмів гена *FNDC5* на рівень ірису в плазмі крові у нашій роботі не встановлено. Ці дані збігаються з результатами дослідників, згідно з якими поліморфізм rs16835198 гена *FNDC5* сприяє захисту проти діабету 2 типу, проте не впливає на рівень циркулюючого іри-



зину [16]. Таким чином, можна стверджувати, що поліморфізм rs1683598 гена *FNDC5* асоційований з інсулінорезистентністю, а T/T-генотип поліморфізму rs1683598 гена *FNDC5* сприяє зниженню чутливості до інсуліну, зростанню інсулінорезистентності.

Хоча в нашому дослідженні під впливом тримісячної програми занять оздоровчим фітнесом аеробної спрямованості маса тіла жінок зменшилась з (90,83±13,36) до (83,27±15,93) кг (на 8,3 %,  $p=0,0259$ ), ІМТ знизився з 33,17±4,28 до 30,41±5,37 (на 8,3 %,  $p=0,0142$ ), але асоціації поліморфізмів гена *FNDC5* з ефективністю зменшення маси тіла та інсулінової чутливості під впливом тримісячної програми оздоровчого фітнесу ми не встановили.

Важливість дослідження механізмів дії іризину, який в основному виробляють м'язи, полягає в тому, що м'язи є однією з найбільших мішеней інсуліну, а також однією з тканин, які сприяють інсуліновій резистентності при ожирінні, діабеті та інших захворюваннях, пов'язаних з порушеннями вуглеводного обміну. Розглядаючи функціонування м'язів як ендокринного органа, що секретує різноманітні міокіни, які підтримують глікозний гомеостаз у відповідь на фізичні вправи, слід розуміти, що розвиток інсулінової резистентності в м'язах має великий вплив на їх функції, тобто існує зворотний зв'язок. Оскільки м'язи також є найбільшою з тканин, де інсулін

стимулює споживання глюкози, це відіграє важливу роль у глікозному метаболізмі, тобто впливає на системний глікозний гомеостаз [17]. З одного боку, іризин опосередковує оздоровчий ефект фізичних вправ на метаболізм, з іншого – його можна розглядати як потенційного кандидата для лікування метаболічних захворювань, що імітує вплив фізичних вправ на організм.

**ВИСНОВКИ.** 1. G-алель та G/G-генотип за T/G-поліморфізмом гена *FNDC5* (rs16835198) асоційовані з підвищеним ІМТ та сприяють розвитку ожиріння. T/G-поліморфізм гена *FNDC5* можна розглядати як молекулярно-генетичний маркер ожиріння.

2. У жінок, носіїв T/T-генотипу поліморфізму rs1683598 гена *FNDC5*, підвищені рівень інсуліну в крові натщесерце та індекс HOMA-IR. Поліморфізм rs1683598 гена *FNDC5* асоційований з інсулінорезистентністю, а T/T-генотип поліморфізму rs1683598 гена *FNDC5* сприяє зниженню чутливості до інсуліну, зростанню інсулінорезистентності.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження полягають у встановленні можливості використання поліморфізмів гена *FNDC5* як маркера, що відображає схильність до впливу інтервенції (дієти, фізичних навантажень, рекомбінантного іризину) на метаболізм.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Obesity and its association with irisin level among individuals with *FNDC5*/irisin gene variants rs16835198 and rs726344 [Electronic resource] / Azza M. Abdu Allah, Sahar AF. Hammoudah, Eman Masoud Abd El Gayed [et al.] // Protein & Peptide Letters. – 2018. – **25**, No. 6. – P. 560–569. <https://doi.org/10.2174/0929866525666180508120653>
2. Masood B. Causes of obesity: a review [Electronic resource] / Beenish Masood, Myuri Moorthy // Clinical Medicine. – 2023. – **23**, No. 4. – P. 284–291. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2023-0168>
3. Identification of informative physical condition indicators for self-training exercise programs design for middle-aged overweight and obese women [Electronic resource] / Olena Andriieva, Anastasia Nahorna, Olena Yarmak [et al.] // Sport Mont. – 2021. – **19**, S2. – P. 75–81. <https://doi.org/10.26773/smj.210913>
4. Personalized strategy of obesity prevention and management based on the analysis of pathogenetic, genetic, and microbiotic factors / Svitlana Drozdovska, Olena Andriieva, Valeriya Orlenko [et al.] // Weight Management. – 2022.
5. Severinsen M. C. K. Muscle–organ crosstalk: the emerging roles of myokines [Electronic resource] / Mai Charlotte Krogh Severinsen, Bente Klarlund Pedersen // Endocrine Reviews. – 2020. – **41**, No. 4. – P. 594–609. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa016>
6. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis [Electronic resource] / Pontus Boström, Jun Wu, Mark P. Jedrychowski [et al.] // Nature. – 2012. – **481**, No. 7382. – P. 463–468. <https://doi.org/10.1038/nature10777>
7. *FNDC5*/irisin: physiology and pathophysiology [Electronic resource] / Rashid Waseem, Anas Shamsi, Taj Mohammad [et al.] // Molecules. – 2022. – **27**, No. 3. – P. 1118. <https://doi.org/10.3390/molecules27031118>
8. Common genetic variation in the human *FNDC5* locus, encoding the novel muscle-derived 'browning' factor irisin, determines insulin sensitivity [Electronic resource] / Harald Staiger, Anja Böhm, Mika Scheler [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – **8**, No. 4. – P. e61903. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061903>
9. Obesity and its association with irisin level among individuals with *FNDC5*/irisin gene variants rs16835198

and rs726344 [Electronic resource] / Azza M. Abdu Allah, Sahar A.F. Hammoudah, Eman Masoud Abd El Gayed [et al.] // *Protein & Peptide Letters*. – 2018. – **25**, No. 6. – P. 560–569. <https://doi.org/10.2174/0929866525666180508120653>

10. FNDC5 (irisin) gene and exceptional longevity: a functional replication study with rs16835198 and rs726344 SNPs [Electronic resource] / Fabian Sanchis-Gomar, Nuria Garatachea, Zi-hong He [et al.] // *AGE*. – 2014. – **36**, No. 6. <https://doi.org/10.1007/s11357-014-9733-1>

11. Epistasis, physical capacity-related genes and exceptional longevity: FNDC5 gene interactions with candidate genes FOXO3 and APOE [Electronic resource] / Noriyuki Fuku, Roberto Díaz-Peña, Yasumichi Arai [et al.] // *BMC Genomics*. – 2017. – **18**, S8. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4194-4>

12. LPL, FNDC5 and PPAR $\gamma$  gene polymorphisms related to body composition parameters and lipid metabolic profile in adolescents from Southern Italy [Electronic resource] / Benedetta Perrone, Paola Ruffo, Samanta Zelasco [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2022. – **20**, No. 1. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03314-w>

13. Associations between rs3480 and rs16835198 gene polymorphisms of FNDC5 with type 2 diabetes mellitus susceptibility: a meta-analysis [Electronic

resource] / Xianqin Yang, Li Ni, Junyu Sun [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – **13**. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.946982>

14. An association between FNDC5, PGC-1 $\alpha$  genetic variants and obesity in chinese children: A case-control study [Електронний ресурс] / Yuanyuan Wang, Li Zhang, Lu Wu [et al.] // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. – 2023. – **16**. – P. 47–59. <https://doi.org/10.2147/dmso.s391219>

15. APGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis [Електронний ресурс] / Pontus Boström, Jun Wu, Mark P. Jedrychowski [et al.] // *Nature*. – 2012. – **481**, No. 7382. – P. 463–468. <https://doi.org/10.1038/nature10777>

16. Association of irisin and FNDC5 rs16835198 G>T gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. An Egyptian pilot study [Electronic resource] / Emad Gamil Khidr, Shawkey Saddik Ali a, Mostafa Mahmoud Elshafey [et al.] // *Gene*. – 2017. – **626**. – P. 26–31. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.05.010>

17. Yano N. The physiological role of irisin in the regulation of muscle glucose homeostasis [Electronic resource] / Naohiro Yano, Yu Tina Zhao, Ting C. Zhao // *Endocrines*. – 2021. – **2**, No. 3. – P. 266–283. <https://doi.org/10.3390/endocrines2030025>

## REFERENCES

1. Abdu Allah, A.M., Hammoudah, S.A., Abd El Gayed, E.M., El-Attar, L.M., & Shehab-Eldin, W.A. (2018). Obesity and its Association with Irisin Level Among Individuals with FNDC5/Irisin Gene Variants RS16835198 and RS726344. *Protein & Peptide Letters*, 25(6), 560-569. <https://doi.org/10.2174/0929866525666180508120653>

2. Masood, B., & Moorthy, M. (2023). Causes of obesity: a review. *Clinical Medicine*, 23(4), 284-291. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2023-0168>

3. Andrieieva, O., Nahorna, A., Yarmak, O., Yerkova, L., Kyrychenko, V., & Drozdovska, S. (2021). Identification of Informative Physical Condition Indicators for Self-Training Exercise Programs Design for Middle-Aged Overweight and Obese Women. *Sport Mont*, 19(S2), 75-81. <https://doi.org/10.26773/smj.210913>

4. Drozdovska, S., Andrieieva, O., Orlenko, V., Andrieiev, I., Pastukhova, V., Mazur, I., Hurenko, O., & Nahorna, A. (2022). Personalized Strategy of Obesity Prevention and Management Based on the Analysis of Pathogenetic, Genetic, and Microbiotic Factors. *Weight Management*.

5. Severinsen, M. C. K., & Pedersen, B. K. (2020). Muscle–Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocrine Reviews*, 41(4), 594-609. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa016>

6. Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M.P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., Rasbach, K.A., Boström, E.A., Choi, J.H., Long, J.Z., Kajimura, S., Zingaretti, M.C., Vind, B.F., Tu, H., Cinti, S., Højlund, K., Gygi, S.P., & Spiegelman, B.M.

(2012). APGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481 (7382), 463-468. <https://doi.org/10.1038/nature10777>

7. Waseem, R., Shamsi, A., Mohammad, T., Hassan, M. I., Kazim, S. N., Chaudhary, A. A., Rudayni, H.A., Al-Zharani, M., Ahmad, F., & Islam, A. (2022). FNDC5/Irisin: Physiology and Pathophysiology. *Molecules*, 27(3), 1118. <https://doi.org/10.3390/molecules27031118>

8. Staiger, H., Böhm, A., Scheler, M., Berti, L., Machann, J., Schick, F., Machicao, F., Fritsche, A., Stefan, N., Weigert, C., Krook, A., Häring, H.-U., & Angelis, M.H. (2013). Common Genetic Variation in the Human FNDC5 Locus, Encoding the Novel Muscle-Derived ‘Browning’ Factor Irisin, Determines Insulin Sensitivity. *PLoS ONE*, 8(4), e61903. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061903>

9. Abdu Allah, A.M., Hammoudah, S.A., Abd El Gayed, E.M., El-Attar, L.M., & Shehab-Eldin, W.A. (2018). Obesity and its Association with Irisin Level Among Individuals with FNDC5/Irisin Gene Variants RS16835198 and RS726344. *Protein & Peptide Letters*, 25(6), 560-569. <https://doi.org/10.2174/0929866525666180508120653>

10. Sanchis-Gomar, F., Garatachea, N., He, Z.-H., Pareja-Galeano, H., Fuku, N., Tian, Y., Arai, Y., Abe, Y., Murakami, H., Miyachi, M., Yvert, T., Santiago, C., Venturini, L., Fiuza-Luces, C., Santos-Lozano, A., Rodríguez-Romo, G., Ricevuti, G., Hirose, N., Emanuele, E., & Lucia, A. (2014). FNDC5 (irisin) gene and

exceptional longevity: a functional replication study with rs16835198 and rs726344 SNPs. *AGE*, 36 (6). <https://doi.org/10.1007/s11357-014-9733-1>

11. Fuku, N., Díaz-Peña, R., Arai, Y., Abe, Y., Zempo, H., Naito, H., Murakami, H., Miyachi, M., Spuch, C., Serra-Rexach, J. A., Emanuele, E., Hirose, N., & Lucia, A. (2017). Epistasis, physical capacity-related genes and exceptional longevity: FNDC5 gene interactions with candidate genes FOXO3 and APOE. *BMC Genomics*, 18(S8). <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4194-4>

12. Perrone, B., Ruffo, P., Zelasco, S., Giordano, C., Morelli, C., Barone, I., Catalano, S., Andò, S., Sisci, D., Tripepi, G., Mammi, C., Bonofiglio, D., & Conforti, F. L. (2022). LPL, FNDC5 and PPAR $\gamma$  gene polymorphisms related to body composition parameters and lipid metabolic profile in adolescents from Southern Italy. *Journal of Translational Medicine*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03314-w>

13. Yang, X., Ni, L., Sun, J., Yuan, X., & Li, D. (2022). Associations between rs3480 and rs16835198 gene polymorphisms of FNDC5 with type 2 diabetes mellitus susceptibility: a meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.946982>

14. Wang, Y., Zhang, L., Wu, L., Cao, R., Peng, X., & Fu, L. (2023). An Association Between FNDC5, PGC-1 $\alpha$  Genetic Variants and Obesity in Chinese Children: A Case-Control Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity, Volume 16*, 47–59. <https://doi.org/10.2147/dmso.s391219>

15. Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M.P., Korde, A., Ye, L., Lo, J.C., Rasbach, K.A., Boström, E.A., Choi, J.H., Long, J.Z., Kajimura, S., Zingaretti, M.C., Vind, B.F., Tu, H., Cinti, S., Højlund, K., Gygi, S.P., & Spiegelman, B.M. (2012). APGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463–468. <https://doi.org/10.1038/nature10777>

16. Khidr, E.G., Ali, S.S., Elshafey, M.M., & Fawzy, O.A. (2017). Association of irisin and FNDC5 rs16835198 G>T gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. An Egyptian pilot study. *Gene*, 626, 26-31. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.05.010>

17. Yano, N., Zhao, Y.T., & Zhao, T.C. (2021). The Physiological Role of Irisin in the Regulation of Muscle Glucose Homeostasis. *Endocrines*, 2 (3), 266-283. <https://doi.org/10.3390/endocrines2030025>

Отримано 08.08.2023

Адреса для листування: Ю. М. Панченко, Національний університет фізичного виховання і спорту України, вул. Фізкультури, 1, Київ, 03150, Україна, e-mail: [poradun07@ukr.net](mailto:poradun07@ukr.net).

Yu. M. Panchenko, S. B. Drozdovska

NATIONAL UNIVERSITY OF UKRAINE ON PHYSICAL EDUCATION AND SPORT, KYIV

## INFLUENCE OF FNDC5 GENE POLYMORPHISMS ON THE PREDICTION TO THE DEVELOPMENT OF OBESITY IN WOMEN OF MATURE AGE PERIOD II

### Summary

**Introduction.** In recent studies it has been shown that the implementation of the health-enhancing effect of physical exercises in obesity occurs due to the action of the myokine irisin on adipocytes. Irisin is formed by cleavage from the membrane protein FNDC5. Polymorphisms of this gene can determine sensitivity to insulin and the tendency to develop obesity, the effectiveness of reducing body weight under the influence of exercise.

**The aim of the study** – to determine the relationship between variants of the FNDC5 gene and the predisposition to obesity, the effectiveness of the influence of various fitness programs on weight loss, to establish the possibility of using polymorphic variants of the gene as a marker of the effectiveness of the use of fitness programs.

**Research Methods.** 39 women with I–III degrees of obesity took part in a 12-week health fitness program with aerobic training. At the beginning and after the program, anthropometric and biochemical blood parameters were measured (insulin, glucose, HOMA, high and low density lipoproteins, cholesterol, triglycerides, irisin, leptin, hormones). 3 polymorphisms of the FNDC5 gene were determined by scanning microarrays with the DNA of the buccal epithelium.

**Results and Discussion.** The analysis of the influence of polymorphisms of the FNDC5 gene on the predisposition to obesity and the search for associations of these polymorphisms with the anthropometric parameters of obese women was performed with the help of ANOVA and allowed us to clarify that the BMI of individuals with the G/G genotype significantly exceeds the same indicator in women with the T/T and T/G genotype ( $p=0.0012$ ). T/T at rs1683598 of the FNDC5 gene promotes an increase in insulin levels in the blood of obese women and the HOMA-IR index. The association of FNDC5 gene polymorphisms with the level of irisin in the blood plasma of obese women and the effectiveness of reducing body weight and insulin sensitivity under the influence of a 3-month health fitness program was not established in our work.

**Conclusions.** The G-allele and G/G-genotype of the T/G-polymorphism of the FNDC5 gene (rs16835198) are associated with increased BMI and contribute to the obesity predisposition. The T/G polymorphism of the FNDC5 gene can be considered as a molecular genetic marker of obesity. Women, carriers of the T/T genotype rs1683598 polymorphism of the FNDC5 gene are characterized by an increased level of insulin in fasting blood and an increased level of the HOMA-IR index.

KEY WORDS: myokines; irisin; gene polymorphism; obesity; physical activity; skeletal muscles; health-enhancing fitness.