

МАЗУР Ю. Ю.<sup>1✉</sup>, ДРОЗДОВСЬКА С. Б.<sup>1</sup>, АНДРЕЄВА О. В.<sup>1</sup>, ВИННИЧУК Ю.<sup>1</sup>, ПОЛЩУК А.<sup>2</sup>, АНДРЕЄВ І. О.<sup>3</sup>, ДОСЕНКО В. Є.<sup>2</sup>, ПІКЕРІНГ К.<sup>4</sup>, АХМЕТОВ І. І.<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup> Національний університет фізичного виховання і спорту України, Україна, 03150, м. Київ, вул. Фізкультури, 1

<sup>2</sup> Інститут фізіології ім. Богомольця НАН України, Україна, 01601, м. Київ, вул. Богомольця, 4

<sup>3</sup> Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, Україна, 03143, м. Київ, вул. Академіка Заболотного, 150

<sup>4</sup> Institute of Coaching and Performance, University of Central Lancashire, UK, Preston, Lancashire, PR1 2HE

<sup>5</sup> Казанський федеральний університет, лабораторія молекулярної генетики, Росія, 420008, м. Казань, вул. Кремльовська, 18

<sup>6</sup> Liverpool John Moores University, Research Institute for Sport and Exercise Sciences, UK Liverpool, Tom Reilly Building, Byrom Street, L3 3AF

✉ yuliya.vorona@gmail.com, (093) 520-85-86

## ВПЛИВ ГЕНЕТИЧНИХ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ *PPARG* ТА *PPARGC1A* НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗНИЖЕННЯ ЖИРОВОЇ МАСИ ПІД ЧАС ЗАНЯТЬ ФІТНЕСОМ

**Мета.** Рецептор, який активується фактором проліферації пероксисом  $\gamma$  (*PPARG*), та *PPARG* коактиватор 1 $\alpha$  (*PPARGC1A*) відіграють ключову роль у регуляції енергетичного метаболізму. У нашому дослідженні ми визначали зв'язок між поліморфізмами генів *PPARG* та *PPARGC1A*, експресією гена *PPARG*, ризиком ожиріння, факторами атеросклерозу та ефективністю використання фізичних навантажень із метою покращення цих показників. **Методи.** У дослідженні взяло участь 39 жінок з ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, які упродовж 3 місяців були залучені до фітнес-програми та дотримувалися гіпокалорійної дієти (1500 кКал). На початку та після трьохмісячної програми було здійснено антропометричні (ІМТ, відсоток загального та вісцерального жиру) та біохімічні вимірювання (ліпопротеїни високої та низької щільності, холестерин, тригліцериди). Було ідентифіковано однонуклеотидні поліморфізми генів *PPARG* (n=94) і *PPARGC1A* (n=138), досліджено експресію *PPARG* на рівні мРНК. **Результати.** Наприкінці експерименту всі учасники втратили жирову масу (загальна кількість жиру до програми: 40.3±5.3%, після – 36.4±5.7%; P<0.00001). Поліморфізми rs6442311, rs6846769, rs6846769 асоційовані з нижчим відсотком вісцерального жиру, rs6442311 також має позитивний зв'язок з експресією *PPARG*. Поліморфізми гена *PPARGC1A* rs4458444, rs2305681 асоційовані з відмінностями в рівнях ліпопротеїнів, холесте-

рину та тригліцеридів плазми. З ефективністю зниження жирової маси були пов'язані rs17650401, rs9833097, rs12629751. **Висновки.** Після корекції на множинне тестування лише один із поліморфізмів (rs17650401) гена *PPARGC1A* асоційований із більш ефективним зниженням відсотка жирової маси.

**Ключові слова:** *PPARG*, ожиріння, однонуклеотидний поліморфізм, зниження маси тіла.

Згідно зі статистикою Всесвітньої організації охорони здоров'я, кількість людей, які мають надлишкову вагу або страждають на ожиріння, швидко зростає. Зі збільшенням значення індексу маси тіла (ІМТ) збільшується ризик супутніх захворювань серцево-судинної системи, жовчного міхура, діабету, остеоартриту, апное, раку, раптової смерті [1]. Розростання жирової тканини відбувається внаслідок незбалансованого надходження і витрат енергії та призводить до підвищення системного запалення, продукції цитокінів, порушення метаболізму глюкози та жирів. Фізична активність має позитивний вплив не лише на зниження маси жирової тканини, а і на метаболізм за рахунок зниження запалення та збільшення чутливості до інсуліну [2].

Ожиріння є комплексним мультифакторним полігенним захворюванням. Ідентифіковано гени, залучені до регуляції енерговитрат, апетиту, метаболізму жирів, адипогенезу, термогенезу та диференціації адипоцитів, що сума-

© МАЗУР Ю. Ю., ДРОЗДОВСЬКА С. Б., АНДРЕЄВА О. В., ВИННИЧУК Ю., ПОЛЩУК А., АНДРЕЄВ І. О., ДОСЕНКО В. Є., ПІКЕРІНГ К., АХМЕТОВ І. І.

рно впливає на масу тіла [3]. Суттєві відмінності у наборі жирової маси особами, які мешкають в однакових умовах, зумовлені алельними варіаціями генів, що впливають на споживання енергії та її витрати [4]. Індивідуальною варіабельністю характеризуються і втрати жирової маси навіть у межах однієї дослідної групи за дотримання гіпокалорійного раціону [5].

Ген *PPARG* кодує рецептор, який активується факторами проліферації пероксисом  $\gamma$ , – один із ключових регуляторів метаболізму жирів [6]. Різні алельні варіанти *PPARG* впливають на диференціацію адипоцитів, гомеостаз глюкози, чутливість до інсуліну, енергетичний баланс та ІМТ [7]. *PPARGC1* є коактиватором *PPARG*, транскрипційним фактором, який регулює гени, залучені до продукції енергії, адаптивний термогенез, окислення жирних кислот, глюконеогенез. Порушення функції цього транскрипційного фактора може призвести до ожиріння та споріднених метаболічних розладів [8].

На сьогодні не існує даних щодо впливу однонуклеотидних поліморфізмів (ОНП) генів родини PPAR на ефективність зниження маси тіла за впливу фізичних навантажень. *PPARG* впливає на варіабельність ІМТ незалежно від статі, віку, споживання енергії та фізичної активності [9], але вплив цих поліморфізмів на втрату ваги за дії занять фізичними вправами ще не було охарактеризовано. Вплив змін раціону та фізичних навантажень на втрату жирової маси залежить від генотипу кожного окремого індивідуума [10]. Метою цього дослідження є визначення множинних варіантів генів *PPARG* та *PPARGC1A* на зміни композиції тіла та метаболічні показники після трьох місяців занять за фітнес-програмою та гіпокалорійної дієти у жінок, що страждають на ожиріння. Окрім того, було проаналізовано гіпотезу щодо впливу поліморфізмів гена *PPARG* на його експресію.

### Матеріали і методи

Дослідження проводилося за дозволом Біомедичного етичного комітету Інституту фізіології Національної академії наук України (#1/18 05.04.2018). Всі учасники експерименту надали письмовий дозвіл, дослідження виконувалося відповідно до принципів Гельсінської декларації.

Усі учасники експерименту були залучені до фітнес-програми тривалістю 3 місяці, яка передбачала 180 хвилин/тиждень аеробного навантаження з метаболічним еквівалентом (MET) рівним 6. Залежно від початкового рівня фізич-

ної підготовки кожного з учасників пульс під час фізичних навантажень не перевищував 115–125 уд/хв (за низького рівня підготовки), 125–135 уд/хв (за середнього рівня підготовки), 135–145 уд/хв (за хорошого рівня підготовки). Для вимірювання пульсу було використано пульсометр Polar RC3 GPS (Фінляндія). Учасникам рекомендували дотримуватися здорового харчування із невеликим енергодефіцитом добового раціону (1500 кКал), уникати їжі з високим глікемічним індексом, доданих цукрів, їжі з високим вмістом жиру, обробленої їжі, напівфабрикатів, включати у раціон більше овочів, цільних продуктів.

Усі антропометричні вимірювання проводили до та після фітнес-програми. ІМТ розраховували як масу тіла у кілограмах, розділену на зріст у метрах квадратних. Відсоток загального жиру та вісцерального визначали біоелектричним імпедансом за допомогою аналізатора складу тіла «TANITA – BC-418MA» (Японія). Для біохімічного аналізу крові (визначення ЛПВЩ, ЛПНЩ, тригліцеридів, холестерину, глюкози) зразки крові отримували з ліктьової вени після нічного голодування.

Зразки букального епітелію 39 учасників експерименту надсилали у комерційну лабораторію (Akesogen, UK), де проводили екстракцію ДНК за допомогою реактивів Qiagen на автоматичному приладі Kingfisher FLEX (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, US). Кількісну та якісну оцінку ДНК проводили за допомогою PicoGreen та приладу Nanodrop. Подальшу підготовку проб для наступної гібридизації на мікрочипах, яка передбачала ампліфікацію, фрагментацію та ресуспендування, виконували за допомогою приладу Biomek FX<sup>P</sup> за протоколом Axiom 2.0, Affymetrix. Гібридизацію проводили протягом 24 год за 48<sup>0</sup> C, сканування мікрочипів (94 *PPARG* та 138 *PPARGC1A* однонуклеотидних поліморфізмів; DNAFit's мікрочип) проводили за допомогою автоматичного пристрою GeneTitan (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, US) за протоколом Axiom 2.0. Аналіз даних проводився з використанням CEL даних, які вводилися у Affymetrix Axiom Analysis Suite (Affymetrix, Santa Clara, CA, US).

Експресію мРНК *PPARG* визначали методом ПЛР із зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР). Для реакції зворотної транскрипції використали довільні гексануклеотидні праймери, зворотну транскриптазу Revert Aid RT, інгібітор Ribo Lock RNase та суміш dNTP. Реакцію проводили

на термоциклері Gene Amp® PCR System 2700, Applied Biosystems, USA. Зразки інкубували 1 год за 42°C, після чого нагрівали до 70°C на 10 хв. Ампліфікацію виконували на пристрої 7500 FastReal-time PCR system (Applied Biosystems, USA). Значення нормалізували за експресією мРНК β-актину.

Для статистичного аналізу використали програмне забезпечення RStudio. Для визначення різниці між групами застосовували однофакторний дисперсійний аналіз. Для встановлення статистичної достовірності динамічних змінних ( $P < 0.05$ ) використали Парний t-тест. Для множинних порівнянь використовували корекцію Бонфероні.

### Результати та обговорення

Композиційні зміни тіла та біохімічних параметрів за впливу трьохмісячної програми тренувань та гіпокалорійної дієти наведено у таблиці. Підвищення фізичної активності та зміни у харчуванні призвели до суттєвих покращень показників тригліцеридів, ЛПНЩ, холестерину, а також зменшення ІМТ, обхвату талії, стегон, відсотка загального та вісцерального жиру.

Із 94 ОНП гена *PPARG* жоден не призвів до статистично достовірних змін експресії *PPARG* після корекції на множинне порівняння. Статистично достовірний зв'язок із рівнем експресії мРНК було знайдено лише для ОНП rs6442311 А/Г, який локалізований в інтроні гена *PPARG*. Генотип АГ rs6442311 асоційований із підвищеною експресією мРНК *PPARG* ( $9.01 \pm 0.07\%$ ;  $P = 0.022$ ).

Було проведено аналіз асоціації ОНП генів *PPARG* та *PPARGC1A* з ІМТ, відсотком за-

гального та вісцерального жиру, початкових біохімічних показників. *PPARG* відіграє важливу роль у метаболізмі жирової тканини, проліферації та диференціації адипоцитів, ліпогенезі та ліполізі білого та бурого жиру [11]. Відомо, що фізичні навантаження підвищують експресію *PPARG* у скелетних м'язах, та, як наслідок, посилюють біогенез мітохондрій та аеробне дихання [12]. Було встановлено, що збільшення експресії *PPARG* попереджає підвищення глюкози крові за супутнього ожиріння [13].

Із-поміж 94 ОНП гена *PPARG* лише один поліморфізм rs6442311 був асоційований із початковим відсотком жирової тканини ( $P = 0.016$ ). Для індивідів із генотипом АГ rs6442311 середнє значення відсотка жирової тканини та вісцерального жиру становило 29,3 % та 5,5 % відповідно. Для індивідів із генотипом АА результати були 41,6 % та 10,5 % відповідно (рис.). Алель Г поліморфізму rs6442311 негативно корелює з накопиченням білої жирової тканини і особливо вісцерального жиру та асоційований із вищим співвідношенням загального жиру до вісцерального (5,33 для носіїв алелі Г, 3,96 для тих, у кого ця алель відсутня). Виявлений поліморфізм rs6442311 гена *PPARG* асоційований із підвищенням експресії мРНК *PPARG* і може знижувати ризик діабету та серцево-судинних хвороб, спричинених ожирінням.

Із 138 проаналізованих ОНП гена *PPARGC1A* лише rs6846769 показав статистично достовірний вплив на початковий відсоток жирової тканини. Мінорна алель корелювала з нижчим вмістом жиру: 41,4 % та 28 % для мажорної та мінорної алелі відповідно (рис.).

Таблиця. Зміни показників 39 жінок із надмірною вагою після застосування 3-місячної програми з помірними фізичними навантаженнями

Ознака	Зміни (середнє значення $\pm$ стандартне відхилення)		P
	До	Після	
Тригліцериди, мМ/л	1.58 $\pm$ 0.78	1.47 $\pm$ 1.04	0.756
ЛПНЩ, мМ/л	3.21 $\pm$ 1.16	2.86 $\pm$ 0.98	0.016*
ЛПВЩ, мМ/л	1.44 $\pm$ 0.3	1.41 $\pm$ 0.28	0.549
Холестерин, мМ/л	5.32 $\pm$ 1.23	4.81 $\pm$ 1.08	0.022*
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	33.2 $\pm$ 2.9	30.4 $\pm$ 3.7	<0.00001*
Обхват талії, см	92.4 $\pm$ 8.9	85.9 $\pm$ 8.9	<0.00001*
Обхват стегон, см	115.3 $\pm$ 7.1	107.9 $\pm$ 7.7	<0.00001*
Загальний жир, %	40.3 $\pm$ 5.3	36.4 $\pm$ 5.7	<0.00001*
Вісцеральний жир, %	9.5 $\pm$ 2.4	8.1 $\pm$ 2.2	<0.00001*

Примітка. \*відмінності порівняно з контролем достовірні за  $P < 0,05$ .

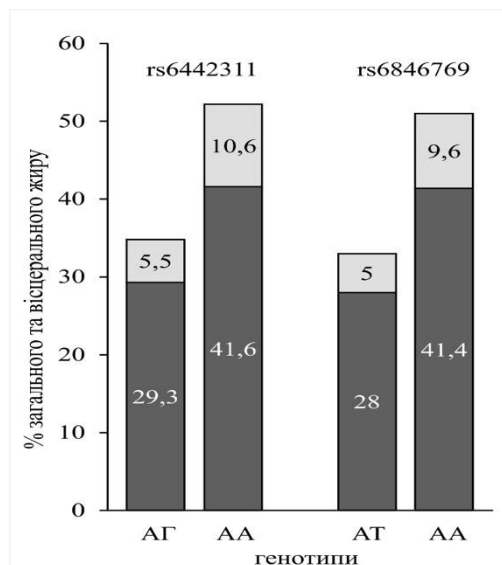


Рис. Кореляція між поліморфізмами генів *PPARG* (rs6442311), *PPARGC1A* (rs6846769) та відсотком загального (■) і вісцерального (□) жиру у жінок, хворих на ожиріння ( $IMT > 30 \text{ кг/м}^2$ ).

Окрім того відсоток вісцерального жиру у носіїв мінорної алелі був майже у два рази нижчим (9,7 % та 5 %), а співвідношення загальної жирової тканини до вісцеральної було вищим у носіїв (5,6), ніж у тих, у кого ця алель була відсутня (4,3). Відсоток жирової маси, вісцерального жиру та маркери жирового обміну (ЛПВЩ, ЛПНЩ, холестерин) асоційовані з ризиком метаболічного синдрому, діабетом 2 типу, серцево-судинними захворюваннями [14]. ОНП rs6846769 здатен здійснювати протекторний вплив на накопичення вісцерального жиру у людей із надмірною вагою завдяки впливу на адаптивний термогенез у бурому жирі [15]; оскільки цей ОНП локалізований у першому інтроні гена *PPARGC1A* перед білок-кодуючою ділянкою, він може відігравати роль у контролі експресії *PPARGC1A*.

Жоден із проаналізованих 94 ОНП гена *PPARG* не був асоційованим із початковими параметрами ЛПНЩ, ЛПВЩ, холестерину та тригліцеридів. Один із 138 ОНП гена *PPARGC1A* статистично достовірно корелював із початковим рівнем ліпопротеїнів плазми. Мінорна алель rs4458444 (локалізована у інтроні) корелює з підвищеними ЛПВЩ ( $P = 0.0081$ ) та загальним холестерином ( $P = 0.036$ ). Також один із 138 проаналізованих ОНП гена *PPARGC1A* пов'язаний із підвищенням тригліцеридів плазми: середнє значення тригліцеридів у носіїв мінорної алелі rs2305681 становило 2,38 мМ/л, неносії мали середнє значення тригліцеридів плазми 1,6 мМ/л.

Збільшення експресії *PPARGC1A* захищає від накопичення вісцерального жиру, збільшує співвідношення загального жиру до вісцерального та зменшує загальний вміст жиру у тілі [16]. Мінорна алель поліморфізму rs4458444 гена *PPARGC1A* пов'язана з підвищеним вмістом ЛПВЩ та загального холестерину. Раніше з'ясовано [17], [18], що зменшення експресії *PPARGC1A* підвищує синтез ліпопротеїнів печінкою та подовжує час напівіснування ліпопротеїнів у плазмі. Інший поліморфізм *PPARGC1A*, rs2305681, також пов'язаний із концентрацією тригліцеридів. Причиною підвищення тригліцеридів плазми є знижена активність *PPARGC1A*, що є фактором ризику серцево-судинних хвороб, особливо в умовах довкілля, які пов'язані з розвитком ожиріння. Поліморфізм rs2305681 також асоційований із психологічними розладами [19], можливо, через активацію антиоксидантної системи у ГАМК-нейронах [20]. Інший проаналізований поліморфізм *PPARGC1A* rs3774909 на 100 % зчеплений із rs2305681, асоційований з фізичною витривалістю [21] завдяки впливу на окисне фосфорилування, м'язевий біогенез мітохондрій, тип м'язевих волокон.

З усіх протестованих поліморфізмів гена *PPARGC1A* лише rs17650401 (Т/Ц) був статистично достовірно асоційований з ефективністю втрати жирової маси. У носіїв Т алелі ефектніше відбувалося зменшення відсотка жирової маси внаслідок трьохмісячної тренувальної програми, вони втратили у 2,5 більше жирової маси ( $P = 0.00013$ ). Такі результати підтверджуються іншими дослідженнями, у яких фізичні наван-

таження, незалежно від типу (разові, високо інтенсивні інтервальні, аеробні), підвищують експресію *PPARGC1A* у людей із надмірною вагою [22], що збільшує швидкість окислення жирних кислот [23]. Підвищення активності *PPARGC1A* не залежить від глікемічного індексу раціону [24] та в основному спричинено наявністю фізичних навантажень.

Два ОНП гена *PPARG* асоційовані з ефективністю втрати ваги. Поліморфізм rs9833097 (AA, AG, GG) пов'язаний із різною втратою ваги (14,60 %, 4,71 % та 2,82 % відповідно,  $P=0.00023$ ). Наявність мінорної алелі у rs12629751 корелює з більшим зниженням маси за впливу запропонованої програми тренувань: відсоток зниження жирової маси був 3,02 % для ЦЦ та 6,48 % для ТЦ генотипів, тобто мінорна алель rs12629751 корелює із вдвічі більшим зниженням жирової маси. Раніше було встановлено, що цей поліморфізм знижує ризик раку грудей [25]. Окрім того, було доведено, що поліморфізм rs7626560 (на 100 % зчеплений із rs9833097) асоційований із зниженням ризику

діабету внаслідок зміни стилю життя, а саме збільшення рівня фізичної активності до 150 хв фізичної активності щотижня (у нашому дослідженні учасники займалися по 180 хв щотижня) [26].

### Висновки

Зміни рівня фізичної активності та гіпокалорійна дієта дозволяють ефективно знижувати відсоток жирової маси в організмі. Індивідуальна варіабельність величини зменшення жирової маси частково може залежати від поліморфізму rs17650401 Ц/Т гена *PPARGC1A*. Ідентифікований ОНП можна використати як додатковий критерій вибору фізичних вправ для розробки індивідуальних програм зменшення жирової маси з використанням фізичних навантажень та/або дієти. Необхідні подальші дослідження впливу проаналізованих поліморфізмів на швидкість окислення жирів і ліполіз та їхньої асоціації з ефективністю втрати жирової маси в інших груп населення.

### References

1. Bray G.A., Bellanger T. Epidemiology, Trends, and Morbidities of Obesity and the Metabolic Syndrome. *Endocrine*. 2006. Vol. 29, No. 1. P. 109–117.
2. Rank M., Siegrist M., Wilks D., Haller B., Wolfarth B., Langhof H., Halle M. Long-term effects of an inpatient weight-loss program in obese children and the role of genetic predisposition—rationale and design of the LOGIC-trial. *BMC Pediatrics*. 2012. Vol. 30. P. 1–11.
3. Deram S, Villares S.M.F. Effectiveness of weight loss strategies. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009. Vol. 53, No. 2. P. 129–138.
4. Chung W.K. An Overview of Mongenic and Syndromic Obesities in Humans. *Pediatr Blood Cancer*. 2011. Vol. 58, No 1. P. 122–128.
5. Finkler E., Heymsfield S.B. Rate of Weight Loss Can Be Predicted by Patient Characteristics and Intervention Strategies. *YJADA*. 2012. Vol. 112, No. 1. P. 75–80.
6. Anghel S.I., Wahli W. Fat poetry: a kingdom for PPAR $\gamma$ . *Cell Res*. 2007. Vol. 17, No. 6. P. 486–511.
7. Deeb S.S., Fajas L., Nemoto M., Pihlajamäki J., Mykkänen L., Kuusisto J., Laakso M., Fujimoto W., Auwerx J. A Pro12Ala substitution in PPAR $\gamma$  2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet*. 1998. Vol. 20, No. 3. P. 284–287.
8. Ramos-Lopez O., Riezu-Boj J.I., Milagro F.I., Goni L., Cuervo M., Martinez J.A., Association of the Gly482Ser PPARGC1A gene variant with different cholesterol outcomes in response to two energy-restricted diets in subjects with excessive weight. *Nutrition*. 2018. Vol. 47. P. 83–89.
9. Goni L., García-Granero M., Milagro F.I., Cuervo M., Martínez J.A. Phenotype and genotype predictors of BMI variability among European adults. *Nutr. Diabetes*. 2018. Vol. 8, No. 1. P. 1–8.
10. Leońska-Duniec A., Ahmetov I.I., Zmijewski P. Genetic variants influencing effectiveness of exercise training programmes in obesity – an overview of human studies. *Biol Sport*. 2016. Vol. 33, No. 3. P. 207–214.
11. Ma X., Wang D., Zhao W., Xu L. Deciphering the roles of PPAR $\gamma$  in adipocytes via dynamic change of transcription complex. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018. Vol. 9. P. 1–10.
12. Petridou A., Tsalouhidou S., Tsalis G., Schulz T., Michna H., Mougios V. Long-term exercise increases the DNA binding activity of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  in rat adipose tissue. *Metabolism*. 2007. Vol. 56, No. 8. P. 1029–1036.
13. Shamsi B.H., Ma C., Naqvi S., Xiao Y. Effects of pioglitazone mediated activation of PPAR- $\gamma$  on CIDEA and obesity related changes in mice. *PLoS One*. 2014. Vol. 9, No. 9. P. 1–8.
14. Ramírez-Vélez R., Correa-Rodríguez M., Izquierdo M., Schmidt-Riovalle J., González-Jiménez E. Muscle fitness to visceral fat ratio, metabolic syndrome and ideal cardiovascular health metrics. *Nutrients*. 2019. Vol. 11, No. 1. P. 1–13.
15. Puigserver P., Wu Z., Park C.W., Graves R., Wright M., Spiegelman B.M. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*. 1998. Vol. 92, No. 6. P. 829–839.
16. Singh S.P., Schragenheim J., Cao J., Falck J.R., Abraham N.G., Bellner L. PGC-1 alpha regulates HO-1 expression, mitochondrial dynamics and biogenesis: Role of epoxyeicosatrienoic acid. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2016. Vol. 125. P. 8–18.

17. Estall J.L., Kahn M., Cooper M.P., Fisher f.M., Wu M.K., Laznik D., Qu L., Cohen D.E., Shulman G.I., Spiegelman B.M. Sensitivity of lipid metabolism and insulin signaling to genetic alterations in hepatic peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  expression. *Diabetes*. 2009. Vol. 58, No. 7. P. 1499–1508.
18. Liu Y., Zhai J., Chen J., Wang X., Wen T. PGC-1 $\alpha$  protects against oxidized low-density lipoprotein and luteinizing hormone-induced granulosa cells injury through ROS-p38 pathway. *Hum Cell*. 2019. Vol. 32, No. 3. P. 285–296.
19. Hettema J.M., Webb B.T., Guo A.Y., Zhao Z., Maher B.S., Chen X., An S.S., Sun C., Aggen S.H., Kendler K.S., Kuo P.H., Otowa T., Flint J., Oord E.J. Prioritization and association analysis of murine-derived candidate genes in anxiety-spectrum disorders. *Biol. Psychiatry*. 2011. Vol. 70, No. 9. P. 888–896.
20. St-Pierre J., Drori S., Uldry M., Silvaggi J.M., Rhee J., Jäger S., Handschin C., Zheng K., Lin J., Yang W., Simon D.K., Bachoo R., Spiegelman B.M. Suppression of Reactive Oxygen Species and Neurodegeneration by the PGC-1 Transcriptional Coactivators. *Cell*. 2006. Vol. 127, No. 2. P. 397–408.
21. Sarzynski M.A., Rankinen T., Sternfeld B., Grove M.L., Fornage M., Jacobs D.R., Sidney S., Boucard C. Association of SNPs from 17 Candidate Genes with Baseline Symptom-Limited Exercise Test Duration and Decrease in Duration over 20 Years: The CARDIA Fitness Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013. Vol. 3, No. 6. P. 531–538.
22. Vargas-ortiz K., Victoriano P., Mac M.H. Exercise and Sirtuins: A Way to Mitochondrial Health in Skeletal Muscle. *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, No. 11. P. 1–11.
23. Zheng W., Rogoschin J., Niehoff A., Oden K., Kulling S.E., Xie M., Diel P. Combinatory effects of phytoestrogens and exercise on body fat mass and lipid metabolism in ovariectomized female rats. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018. Vol. 178. P. 73–81.
24. Mulya A., Haus J.M., Solomon T.P., Kelly K.R., Malin S.K., Rocco M., Barkoukis H., Kirwan J.P. Exercise training-induced improvement in skeletal muscle PGC-1 $\alpha$ -mediated fat metabolism is independent of dietary glycemic index. *Obesity*. 2017. Vol. 25, No. 4. P. 721–729.
25. Lee E., Hsu C., Van den Berg D., Ursin G., Koh W.P., Yuan J.M., Stram D.O., Yu M.C., Wu A.H. Genetic variation in peroxisome proliferator-activated receptor gamma, soy, and mammographic density in Singapore Chinese women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2012. Vol. 21, No. 4. P. 635–644.
26. Jablonski K.A., McAteer J.B., de Bakker P.I., Franks P.W., Pollin T.I., Hanson R.L., Saxena R., Fowler S., Shuldiner A.R., Knowler W.C., Altshuler D., Florez J.C. Common variants in 40 genes assessed for diabetes incidence and response to metformin and lifestyle intervention in the diabetes prevention program. *Diabetes*. 2010. Vol. 59, No. 10. P. 2672–2681.

**MAZUR Iu.Iu.<sup>1</sup>, DROZDOVSKA S.B.<sup>1</sup>, ANDRIEIEVA O.V.<sup>1</sup>, VINNICHUK Y.<sup>1</sup>, POLISHCHUK A.<sup>2</sup>, ANDREEV I.O.<sup>3</sup>, DOSENKO V.<sup>2</sup>, PICKERING C.<sup>4</sup>, AHMETOV I.I.<sup>5,6</sup>**

<sup>1</sup> National University of Physical Education and Sport of Ukraine, Ukraine, 03150, Kyiv, Fiskulturna str., 1

<sup>2</sup> Bogomoletz Institute of Physiology National Academy of Sciences of Ukraine, Ukraine, 01601, Kyiv, Bogomoltsa str., 4

<sup>3</sup> Institute of Molecular Biology and Genetics National Academy of Sciences of Ukraine, Ukraine, 03143, Kyiv, Akad. Zabolotnogo str., 150

<sup>4</sup> Institute of Coaching and Performance, University of Central Lancashire, UK, Preston, Lancashire, PR1 2HE

<sup>5</sup> Laboratory of Molecular Genetics, Kazan State Medical University, Russia, 420008, Kazan, Kremlevska str., 18

<sup>6</sup> Liverpool John Moores University, Research Institute for Sport and Exercise Sciences, UK Liverpool, Tom Reilly Building, Byrom str., L3 3AF

#### **ASSOCIATION OF *PPARG* AND *PPARGC1* POLYMORPHISM WITH EFFECTIVENESS OF EXERCISE-INDUCED FAT MASS LOSS**

**Aim.** Peroxisome proliferator activated receptor gamma (*PPARG*) and *PPARG* coactivator 1 $\alpha$  (*PPARGC1A*) is a key regulator of energy metabolism. This study examines the influence of *PPARG* and *PPARGC1A* gene polymorphisms on the *PPARG* expression, obesity risk, lipoprotein profile and effectiveness of the physical activity intervention for improvement of these parameters. **Methods.** 39 women with BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> participated in the three-months fitness-program and followed a hypocaloric diet (1500 kCal). At the beginning and at the end of the program, the following anthropometric and biochemical parameters were measured: BMI, percentage of total and visceral fat, amount of plasma lipoproteins, cholesterol, and triglycerides. Single nucleotide polymorphisms were identified in *PPARG* (n=94) and *PPARGC1A* (n=138) genes. *PPARG* mRNA expression was measured through reverse transcription PCR. **Results.** The physical exercise intervention resulted in a significant fat mass loss in all participants (40.3 $\pm$ 5.3% before the study vs 36.4 $\pm$ 5.7% after the study, P<0.00001). Polymorphisms rs6442311, rs6846769, rs6846769 were associated with lower visceral fat percent, rs6442311 also correlated with *PPARG* expression. *PPARGC1A* polymorphisms rs4458444, rs2305681 were associated with plasma lipoproteins, cholesterol, and triglyceride content. Weight loss effectiveness was connected with rs17650401, rs9833097, rs12629751. **Conclusions.** After correction for multiple comparisons only rs17650401, of *PPARGC1A* gene was associated with more effective fat mass reduction.

**Keywords:** *PPARG*, obesity, single nucleotide polymorphism, weight loss, exercise intervention.