



Частота встречаемости полиморфизмов генов семейства PPAR и их взаимосвязь с уровнями липидов у молодых здоровых лиц

Ю. И. Белоус¹, Л. В. Якубова¹, З. В. Ловкис², Е. М. Моргунова²

¹Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь

²Научно-практический центр НАН Беларуси по продовольствию, г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Определить частоту встречаемости генотипов полиморфных вариантов генов PPARG (Pro12Ala), PPARD (294T/C) и PPARA (G2528C) и установить их взаимосвязь с уровнями липидов крови у молодых здоровых лиц.

Материалы и методы. В исследование были включены молодые здоровые люди ($n = 90$) в возрасте $20,1 \pm 0,6$ года. Оценены показатели липидограммы: общий холестерин (ОХ), холестерол липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерол липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), коэффициент атерогенности (КА). Проводилось определение полиморфных вариантов генов PPAR. Обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «Statistica», 10.0.

Результаты. Распределение генотипов полиморфного варианта Pro12Ala гена PPARG ($\chi^2 = 0,0079$; $p = 0,73$), 294T/C гена PPARD ($\chi^2 = 0,26$; $p = 0,65$) и G2528C гена PPARA ($\chi^2 = 4,72$; $p = 0,8$) у молодых здоровых лиц соответствовало ожидаемому равновесию Харди — Вайнберга. Достоверных различий между уровнями липидов у носителей разных вариантов полиморфного гена PPARG (Pro12A1a) не получено.

Заключение. Лица с полиморфным вариантом С/С имели достоверно выше уровень ТГ, ниже уровень ХС ЛПВП в крови и наивысший КА по сравнению с носителями Т/Т и Т/С вариантов полиморфного гена PPARD (294T/C). У носителей полиморфного варианта С/С достоверно ($p = 0,049$) выше уровень ХС ЛПНП, чем у носителей варианта G/C полиморфного гена PPARA (G2528C). Риск развития гипертриглицеридемии в 9,6 раза выше, низкого уровня ХС ЛПВП в 6,9 раза выше и риск иметь высокий показатель КА в 5,2 раза выше у лиц с полиморфным вариантом С/С, чем у лиц с вариантами Т/Т и Т/С гена PPARD (294T/C).

Ключевые слова: дислипидемия, полиморфизм генов семейства PPAR

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Финансовой поддержки не было.

Для цитирования: Белоус ЮИ, Якубова ЛВ, Ловкис ЗВ, Моргунова ЕМ. Частота встречаемости полиморфизмов генов семейства PPAR и их взаимосвязь с уровнями липидов у молодых здоровых лиц. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(3):32–38. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-3-04>

Frequency of occurrence of the PPAR family gene polymorphisms and their relationship with lipid levels in healthy young individuals

Yulia I. Belous¹, Liudmila V. Yakubava¹,
Zenon V. Lovkis², Helena M. Morgunova²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Scientific-Practical Center for Foodstuffs of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. To determine the frequency of occurrence of the genotypes of the PPARG (Pro12Ala), PPARD (294T/C), and PPARA (G2528C) gene polymorphic variants, and to establish their relationship with blood lipid levels in healthy young individuals.

Materials and methods. The study included healthy young individuals ($n=90$) aged 20.1 ± 0.6 years. The parameters of the lipidogram were evaluated: total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol), high-density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol), triglycerides (TGs), atherogenicity coefficient (CA). The polymorphic variants of the PPAR genes were determined. The results of the study were processed using the STATISTICA 10.0 application package.

Results. The genotype distribution of the Pro12Ala polymorphic variant of the PPAR γ gene ($\chi^2=0.0079$; $p=0.73$), 294T/C of the PPAR δ gene ($\chi^2=0.26$; $p=0.65$), and G2528C of the PPAR α gene ($\chi^2=4.72$; $p=0.8$) in the healthy young individuals corresponded to the expected Hardy-Weinberg equilibrium. No significant differences between the lipid levels in carriers of different variants of the polymorphic PPAR γ gene (Pro12A1a) were obtained.

Conclusion. Individuals with the C/C polymorphic variant had significantly higher TG levels, lower HDL cholesterol levels in the blood, and the highest CA compared with carriers of the T/T and T/C variants of the PPAR δ (294T/C) polymorphic gene. Carriers of the C/C polymorphic variant had significantly ($p=0.049$) higher LDL-C levels than carriers of the G/C variant of the PPAR α (G2528C) polymorphic gene. The risk of hypertriglyceridemia is 9.6 times, of low HDL-C is 6.9 times, and of having an elevated CA rate is 5.2 times as high in individuals with the C/C polymorphic variant as in individuals with the T variants /T and T/C of the PPAR δ gene (294T/C).

Keywords: *dyslipidemia, PPAR family gene polymorphism*

Author contributions. All the authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: *Belous Yul, Yakubava LV, Lovkis ZV, Morgunova HM. Frequency of occurrence of the PPAR family gene polymorphisms and their relationship with lipid levels in healthy young individuals. Health and Ecology Issues. 2022;19(3):32–38. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-3-04>*

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) лидируют в заболеваемости населения Республики Беларусь [1]. В настоящее время активно изучается сочетанное влияние генетических и средовых факторов на развитие ССЗ [2, 3]. Среди модифицируемых факторов риска (ФР) большое значение придается нарушениям липидного обмена. Согласно исследованию STEPS, в возрасте 18–29 лет у 11,2 % белорусов выявлялась дислипидемия, а три и более ФР ССЗ (из представленных пяти: ежедневное табакокурение, потребление менее 5 порций овощей и (или) фруктов в день, гиподинамия, избыточная масса тела, артериальная гипертензия (АГ)) имели 27,4 % белорусов молодого возраста [3]. Нарушения липидного обмена, тем более в сочетании с другими ФР, могут приводить к раннему развитию атеросклероза.

Благодаря успехам медицинской генетики открываются новые возможности для первичной профилактики ССЗ. Большой интерес представляет идентификация генов-кандидатов, кодирующих белки, регулирующие липидный и углеводный обмен. Нарушения обмена липидов являются источником хронического неконтролируемого системного воспаления, ведущего к развитию атеросклероза, АГ, сахарного диабета (СД) 2 типа, неалкогольной жировой болезни печени и многим другим заболеваниям.

Ключевыми регуляторами обмена липидов являются PPAR-рецепторы, которые регулируют транскрипцию других генов, участвующих в обмене веществ. PPAR-рецепторы присутствуют практически во всех тканях, но в большей степени в жировой [4]. Исследования последних лет засвидетельствовали их важную роль в развитии ССЗ у человека [5].

На сегодняшний день определены три типа PPAR-белков: PPAR α , PPAR γ и PPAR δ [6]. Помимо

влияния на метаболизм липидов и жирных кислот, есть данные, что PPAR могут влиять на продукцию про- и противовоспалительных цитокинов [7].

Гамма-рецептор, активируемый пролиферацией пероксисом (PPAR γ), кодируется геном PPAR γ , который состоит из 9 экзонов и 8 интронов, располагаясь в локусе 3p25. Самым распространенным полиморфизмом гена PPAR γ является нуклеотидная замена С на G в 12 кодоне, что приводит к замене пролина на аланин в белке PPAR γ , тем самым уменьшается транскрипционная активность генов-мишеней [8]. Нарушение функций этих рецепторов выявляется при ССЗ в сочетании с ожирением или СД 2 типа [9]. Анализ 22 исследований показал, что носительство полиморфного варианта Ala /Ala гена PPAR γ способствовало прогрессированию ССЗ у лиц европеоидной расы [10]. А исследование азиатской популяции показало, что носители аллели Ala имели более высокий уровень ХС ЛПВП, чем дикие гомозиготы Pro/Pro [11]. При исследовании общей популяции в Японии не получено достоверных различий в уровнях ОХ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП у носителей различных вариантов полиморфного гена PPAR γ (Pro12Ala) [12].

Дельта-рецептор, активируемый пролиферацией пероксисом (PPAR δ), кодируется геном PPAR δ (6p21.1–p21.2), который активно экспрессируется в жировой и мышечной тканях. Белок PPAR δ регулирует обмен жирных кислот и холестерина. Наибольший интерес представляет полиморфизм T(294)C гена PPAR δ [8]. Исследование долгожителей, проведенное в Китае, показало, что носители варианта C/C полиморфного гена PPAR δ T(294)C имели уровень ХС ЛПНП выше, чем носители варианта T/T [13]. Исследование полиморфизма T(294)C у шотландских мужчин показало, что носительство полимор-

фного варианта С/С ассоциировано с высоким риском ИБС по сравнению с носительством варианта Т/Т [14]. Исследование пациентов с ИБС, проведенное в Турции, показало, что аллель С ассоциирована с более высоким уровнем ХС ЛПНП в сыворотке крови [15].

Рецептор PPAR α регулирует экспрессию генов, которые контролируют гомеостаз липидов, улучшая метаболизм липопротеинов. Ген PPARA локализован в 22-й хромосоме (22q13.31) [8]. При полиморфизме G2528C происходит замена нуклеотида G на C в 2528 положении, что может привести к липидным, углеводным нарушениям [16]. В исследовании Go-DARTS (Великобритания), включающем 1810 пациентов, у обследуемых с СД 2 типа носительство аллели С, а также наличие полиморфного варианта С/С гена PPARA (G2528C) определяло более высокий уровень ОХ, ХС ЛПНП. Также в ходе исследования было показано, что носители аллели С имели в 2,8 раза выше риск развития инфаркта миокарда по сравнению с носителями аллели G [17].

Цель исследования

Определить частоту встречаемости генотипов полиморфных вариантов генов PPARG (Pro12Ala), PPARC (294T/C) и PPARA (G2528C) и установить их взаимосвязь с уровнями липидов крови у молодых здоровых лиц.

Материалы и методы

В исследование были включены студенты УО «Гродненский государственный медицинский университет» (n = 90). Средний возраст обследуемых составил 20,1 \pm 0,6 года.

Забор венозной крови проводился утром, натощак, через 12 ч от последнего приема пищи. С использованием реагентов компании «Диагенс» (Республика Беларусь) проводилась оценка показателей липидов плазмы крови: ОХ, ХС ЛПНП,

ХС ЛПВП, ТГ. КА рассчитывался по формуле: $КА = ОХ - ХС \text{ ЛПВП} / ХС \text{ ЛПВП}$. Генетическое исследование выполнено с качественной детекцией *in vitro* полиморфизмов, PPARG (Pro12Ala), PPARC (294T/C) и PPARA (G2528C). Общепринятыми обозначениями генотипов изучаемых полиморфизмов являются следующие: для PPARG (Pro12Ala) CC — гомозигота дикого типа (Pro/Pro), CG — гетерозигота (полиморфный вариант Pro12A1a), GG — полиморфный вариант Ala/Ala. Для PPARC (294T/C) AA — гомозигота дикого типа (T/T), AG — гетерозигота (полиморфный вариант T/C), GG — полиморфный вариант C/C. Для PPARA (G2528C) GG — гомозигота дикого типа (G/G), GC — гетерозигота (полиморфный вариант G/C), CC — полиморфный вариант C/C.

Выделение ДНК для генетического исследования проводилось из образцов цельной крови с помощью набора реагентов «Проба экспресс» (НПК «Синтол», РФ). Методом ПЦР на амплификаторе Rotor Gene (Qiagen, Германия) с применением стандартного комплекта реагентов НПК «Синтол» (РФ) определяли аллельные варианты генов.

Обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «Statistica», 10.0 (SNAXAR207F394425FA-Q). Представление данных соответствовало характеру их распределения: при нормальном (по критерию Шапиро — Уилка) — в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при отличном от нормального — в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [LQ; UQ]. При проведении попарного сравнения в случаях, когда количество групп было более двух, использовали метод Краскела — Уоллиса [18].

Результаты и обсуждение

Результаты генотипирования у молодых здоровых лиц представлены в таблице 1.

Таблица 1. Проверка соответствия распределения частот генотипов полиморфных вариантов генов PPAR у молодых здоровых лиц равновесию Харди — Вайнберга

Table 1. Verification of the compliance of the frequency distribution of the genotypes of the PPAR gene polymorphic variants in the healthy young individuals with the Hardy — Weinberg equilibrium

Полиморфизмы генов	Генотипы	Частота встречаемости, (%)	χ^2 , p
PPARG (Pro12Ala) (n = 90)	Pro/Pro	49 (54 %)	0,0079; p = 0,73
	Pro12Ala	35 (38 %)	
	Ala/Ala	6 (7 %)	
PPARC (294T/C) (n = 89)	T/T	36 (41 %)	0,26; p = 0,65
	T/C	43 (48 %)	
	C/C	10 (11 %)	
PPARA (G2528C) (n = 90)	G/G	62 (68 %)	4,72; p = 0,8
	G/C	22 (24 %)	
	C/C	6 (7 %)	

Распределение генотипов полиморфных вариантов генов PPAR у молодых здоровых лиц соответствовало ожидаемому равновесию Харди — Вайнберга.

Результаты оценки показателей липидного обмена у молодых здоровых лиц представлены в таблице 2.

Таблица 2. Уровни липидов крови в зависимости от полиморфных вариантов генов PPAR у молодых здоровых лиц

Table 2. Blood lipid levels depending on the polymorphic variants of the PPAR genes in the healthy young individuals

Полиморфизмы генов	Полиморфный вариант	Показатели, ммоль/л				КА
		ОХ	ТГ	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП	
PPARG (Pro12Ala)	1 Pro/Pro	4,58 [4,05; 4,83]	0,87 [0,69; 1,16]	1,49 [1,32; 1,67]	2,45 [2,14; 2,78]	1,89 [1,64; 2,38]
	2 Pro12Ala	4,54 [3,92; 5,34]	0,88 [0,69; 1,23]	1,53 [1,22; 1,88]	2,34 [1,88; 2,73]	2,03 [1,67; 2,57]
	3 Ala/Ala	4,81 [4,24; 5,49]	1,06 [1,17; 1,51]	1,22 [1,17; 1,51]	2,52 [1,89; 3,78]	2,59 [1,81; 3,26]
P		—	—	—	—	—
PPARD (294T/C)	1 T/T	4,62 [3,89; 4,9]	0,99 [0,68; 1,31]	1,51 [1,31; 1,7] *	2,37 [1,97; 2,8]	1,91 [1,54; 2,28]*
	2 T/C	4,53 [4,24; 5,22]	0,85 [0,69; 0,105] *	1,52 [1,3; 1,87] *	2,45 [1,99; 2,73]	1,83 [1,47; 2,41]*
	3 C/C	4,68 [4,04; 5,07]	1,15 [0,96; 1,61]	1,27 [1,14; 1,45]	2,5 [1,96; 2,96]	2,56 [2,21; 3,05]
P		—	$P_{1-2} = 0,047$	$P_{1-3} = 0,012$ $P_{2-3} = 0,007$	—	$P_{1-3} = 0,007$ $P_{2-3} = 0,008$
PPARA (G2528C)	1 G/G	4,66 [4,05; 5,13]	0,96 [0,69; 1,23]	1,50 [1,3; 1,78]	2,45 [2,14; 2,81]	2,02 [1,58; 2,4]
	2 G/C	4,51 [4,16; 4,65]	0,85 [0,65; 1,18]	1,48 [1,26; 1,72]	2,12 [1,8; 2,6]*	1,87 [1,67; 2,57]
	3 C/C	4,37 [3,55; 4,68]	1,03 [0,86; 1,36]	1,33 [1,13; 1,51]	2,49 [2,23; 2,74]	2,22 [1,46; 3,38]
P					$P_{2-3} = 0,049$	

«—» Отсутствие достоверности при попарном сравнении ($p > 0,05$)

*Различие в группе между показателями исходно и повторно

У лиц с полиморфным вариантом C/C гена PPARD был выше уровень ТГ ($p = 0,047$) в крови по сравнению с вариантом T/C. Также у носителей полиморфного варианта C/C уровень ХС ЛПВП ($p = 0,012$) был выше, чем у носителей T/T ($p = 0,012$) и T/C ($p = 0,007$) вариантов полиморфного гена PPARD (294T/C). Носители C/C варианта имели наивысший КА по сравнению с носителями T/T ($p = 0,007$) и T/C ($p = 0,008$). Наши данные схожи с результатами зарубежных исследований. Так, в шотландском исследовании показано, что у носителей С-аллели уровень ХС ЛПВП был достоверно ниже, чем у носителей Т-аллели ($p = 0,049$), при этом ассоциация носительства варианта T/T с уровнем ХС ЛПНП не

была выявлена [14]. Результаты исследования, выполненного в Китае, показали, что у носителей полиморфного варианта C/C гена PPARD (294T/C) уровень ХС ЛПНП был выше, чем у носителей варианта T/T [13], что сопоставимо с нашими данными.

Также в ходе исследования нами была установлена достоверная связь полиморфизма G2528C гена PPARA с уровнем ХС ЛПНП в сыворотке крови. У носителей полиморфного варианта C/C достоверно ($p = 0,049$) выше уровень ХС ЛПНП, чем у носителей варианта G/C полиморфного гена PPARA (G2528C), что сопоставимо с данными исследования Go-DARTS [17].

Риск развития гипертриглицеридемии в 9,6 раза выше у лиц с полиморфным вариантом С/С, чем у лиц с вариантами Т/Т и Т/С гена PPARD (294Т/С) (таблица 3).

Таблица 3. Риск развития гипертриглицеридемии при различных вариантах полиморфного гена PPARD (294Т/С)

Table 3. Hypertriglyceridemia risk in different variants of the PPARD (294T/C) polymorphic gene

Полиморфный вариант	ТГ > 1,7 ммоль/л (n ₁)	ТГ ≤ 1,7 ммоль/л (n ₂)	n ₁ /n ₂	Отношение шансов (OR)	95 % ДИ
С/С	2	8	0,25	9,6	1,19; 77,9
Т/Т + Т/С	2	77	0,026		

Риск развития низкого уровня ХС ЛПВП в 6,9 раза выше у лиц с полиморфным вариантом С/С, чем у лиц с вариантами Т/Т и Т/С гена PPARD (294Т/С) (таблица 4).

Таблица 4. Риск развития низкого уровня ХС ЛПВП при различных вариантах полиморфного гена PPARD (294Т/С)

Table 4. Risk of developing a low HDL-C level in different variants of the polymorphic PPARD gene (294T/C)

Полиморфный вариант	ХС ЛПВП (< 1 ммоль/л для мужчин и < 1,2 ммоль/л для женщин) (n ₁)	ХС ЛПВП (> 1 ммоль/л для мужчин и > 1,2 ммоль/л для женщин) (n ₂)	n ₁ /n ₂	Отношение шансов (OR)	95 % ДИ
С/С	4	6	0,67	6,9	1,55; 30,25
Т/Т + Т/С	7	72	0,09		

Риск иметь высокий показатель КА в 5,2 раза выше у лиц с полиморфным вариантом С/С, чем у лиц с вариантами Т/Т и Т/С гена PPARD (294Т/С) (таблица 5).

Таблица 5. Риск иметь высокий показатель КА при различных вариантах полиморфного гена PPARD (294Т/С)

Table 5. Risk of having a high CA value in different variants of the polymorphic PPARD gene (294T/C)

Полиморфный вариант	КА > 3 (n ₁)	КА ≤ 3 (n ₂)	n ₁ /n ₂	Отношение шансов (OR)	95 % ДИ
С/С	3	7	0,43	5,2	1,07; 25,2
Т/Т + Т/С	6	73	0,08		

Несмотря на то, что не получено достоверных различий между уровнями липидов у носителей разных вариантов полиморфного гена PPARG (Pro12A1a), уровни ОХ, ХС ЛПНП, ТГ, КА были выше, а уровень ХС ЛПВП — ниже у лиц с полиморфным вариантом Ala/Ala.

Заключение

Распределение генотипов полиморфных вариантов генов PPAR у молодых здоровых лиц соответствовало ожидаемому равновесию Харди — Вайнберга.

У лиц с полиморфным вариантом С/С достоверно выше уровень ТГ, ниже уровень ХС ЛПВП в крови и наивысший КА по сравнению с носи-

телями Т/Т и Т/С вариантов полиморфного гена PPARD (294Т/С).

У носителей полиморфного варианта С/С достоверно (p = 0,049) выше уровень ХС ЛПНП, чем у носителей варианта G/C полиморфного гена PPARG (G2528C).

Риск развития гипертриглицеридемии в 9,6 раза выше (95 % ДИ 1,19; 77,9), низкого уровня ХС ЛПВП в 6,9 раза выше (95 % ДИ 1,55; 30,25) и риск иметь высокий показатель КА в 5,2 раза выше (95 % ДИ 1,07; 25,2) у лиц с полиморфным вариантом С/С, чем у лиц с вариантами Т/Т и Т/С гена PPARD (294Т/С).

Различий между уровнями липидов у носителей разных вариантов полиморфного гена PPARG (Pro12A1a) не получено.

Список литературы

1. Национальный статистический комитет Республики Беларусь. Демографический ежегодник Республики Беларусь. Статистический сборник. [Электронный ресурс]. Минск, 2019. [Дата обращения 2021 ноябрь 18]. Режим доступа: <https://www.belstat.gov.by/upload/iblock/145/145cac172f7bf1a9801c64e20888661f.pdf>
2. Белоус ЮИ, Якубова ЛВ, Кежун ЛВ, Ловкис ЗВ, Моргунова ЕМ. Изменения уровней липидов в крови у молодых здоровых добровольцев при дифференцированном потреблении пальмового масла. *Лечебное дело*. 2020;(3):51-55.
3. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Беларусь, 2017. [Электронный ресурс]. STEPS 2016 (2017) WHO. [Дата обращения 2021 ноябрь 23]. Режим доступа: <http://www.drogcge.by/e/97049-pasprostranennost-faktorov-riska-neinfekts>
4. Перадайн НА, Шувалова НВ. PPAR Рецепторы – мишени для лекарственных препаратов. *Журнал «Здравоохранение Чувашии»*. 2012;(2).
5. Расин МС, Кайдашев МС, Расин ИП, Расин АМ. Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом: их роль в атерогенезе и развитии артериальной гипертензии. *Украинский кардиологический журнал*. 2006;(4):106-113.
6. Chen K, Chang S, Huang H., Lin T., Wu Y, Chen C. Three-in-one agonists for PPAR- α , PPAR- γ , and PPAR- δ from traditional Chinese medicine. *J Biomol Struct Dyn*. 2012;30(6):662-683. DOI: <https://doi.org/10.1080/07391102.2012.689699>
7. Yang XY, Wang LH, Farrar WL. A Role for PPAR gamma in the Regulation of Cytokines in Immune Cells and Cancer. *PPAR Res*. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1155/2008/961753>
8. Тарковская ИВ, Глотов ОС, Иващенко ТЭ, Баранов ВС. Особенности полиморфизма генов энергетического обмена PGC-1, семейств PPAR и UCP в двух возрастных группах населения Санкт-Петербурга. *Экологическая генетика*. 2011;9(4):35-42.
9. Chandra M, Miriyala S, Panchatcharam M. PPAR γ and Its Role in Cardiovascular Diseases. *PPAR Res*. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/6404638>
10. Zhijun W, Yuqing L, Wei J, Yan L, Lin L, Guoping LuThe Pro12Ala Polymorphism in the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma-2 Gene (PPAR γ 2) Is Associated with Increased Risk of Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2012;7:1-14.
11. Tai ES, Corella D, Deurenberg-Yap M, Adiconis X, Chew SK, Tan CE et al. Differential effects of the C1431T and Pro12Ala PPAR gene variants on plasma lipids and diabetes risk in an Asian population. *The Journal of Lipid Research*. 2004;45(4):674-685. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.M300363-JLR200>
12. Hamada T, Kotani K, Tsuzaki K, Sano Y, Murata T, Tabata M, et al. Association of Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 gene with small dense lowdensity lipoprotein in the general population. *Metabolism*. 2007;56(10):1345-1349.
13. Luo Ch, Liu Ch-W, Ge L, Pang G-F, Yang M, Hu C-Y, et al. PPAR δ + 294 C overrepresentation in general and long-lived population in China Bama longevity area and unique relationships between PPAR δ + 294T. *Journal Lipids in Health and Disease*. 2015;14:17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0016-3>
14. Skogsberg J, McMahon AD, Karpe F, Hamsten A, Packard CJ, Ehrenborg E, et al. Peroxisome proliferator activated receptor delta genotype in relation to cardiovascular risk factors and risk of coronary heart disease in hypercholesterolaemic men. *Journal of Internal Medicine*. 2003; 254: 597-604.
15. Yilmaz-Aydogan H, Kucukhuseyin O, Kurnaz O, Akadam-Teker B, Kurt O, Tekeli A, et al. Investigation of polymorphic variants of PPAR δ and APOE genes in Turkish coronary heart disease patients. *DNA Cell Biol*. 2012;31(5):867-875. DOI: <https://doi.org/10.1089/dna.2011.1464>
16. Ахметов ИИ. Молекулярная генетика спорта: монография. *Советский спорт*. Москва, 2009. 268 с.
17. Doney ASF, Fischer B, Lee SP, Morris AD, Leese G, Palmer CNA. Association of common variation in the PPARA gene with incident myocardial infarction in individuals with type 2 diabetes: A Go-DARTS study. *Nuclear Receptor*. 2005;3:4-11.
18. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. *Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. Москва: МедиаСфера, 2000. 312 с.

References

1. National Statistical Committee of the Republic of Belarus. Demographic. Yearbook of the Republic of Belarus. Statistical Book [Electronic resource]. Minsk, 2019. [Date of access 2021 November 18]. Available from: <https://www.belstat.gov.by/upload/iblock/145/145cac172f7bf1a9801c64e20888661f.pdf> (In Russ.).
2. Belous Yul, Yakubova LV, Kezhun LV, Lovkis ZV, Morgunova EM. Changes in blood lipid levels in young healthy volunteers with differentiated consumption of palm oil. *Medical business*. 2020;3:51-55. (In Russ.).
3. Prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Republic of Belarus, 2017. [Electronic resource]. STEPS 2016 (2017) WHO. [Date of access 2021 November 23]. Available from: <http://www.drogcge.by/e/97049-pasprostranennost-faktorov-riska-neinfekts>. (In Russ.).
4. Paradin NA, Shuvalova NV. PPAR Target receptors for drugs. *The journal «Healthcare of Chuvashia»*. I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary. 2012;(2). (In Russ.).
5. Racine MS, Kaidashev MS, Racine IP, Racine AM. Receptors activating peroxisome proliferation: their role in atherogenesis and development of arterial hypertension. *Ukrainian Cardiology Journal*. 2006; (4):106-113. (In Russ.).
6. Chen K, Chang S, Huang H., Lin T., Wu Y, Chen C. Three-in-one agonists for PPAR- α , PPAR- γ , and PPAR- δ from traditional Chinese medicine. *J Biomol Struct Dyn*. 2012;30(6):662-683. DOI: <https://doi.org/10.1080/07391102.2012.689699>
7. Yang XY, Wang LH, Farrar WL. A Role for PPAR gamma in the Regulation of Cytokines in Immune Cells and Cancer. *PPAR Res*. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1155/2008/961753>
8. Tarkovskaya IV, Glotov OS, Ivashchenko TE, Baranov VS. Features of polymorphism of PGC-1 energy metabolism genes, PPAR and UCP families in two age groups of St. Petersburg population. *Ecological genetics*. 2011;9(4):35-42.
9. Chandra M, Miriyala S, Panchatcharam M. PPAR γ and Its Role in Cardiovascular Diseases. *PPAR Res*. 2017. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/6404638>
10. Zhijun W, Yuqing L, Wei J, Yan L, Lin L, Guoping LuThe Pro12Ala Polymorphism in the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma-2 Gene (PPAR γ 2) Is Associated with Increased Risk of Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2012;7:1-14.
11. Tai ES, Corella D, Deurenberg-Yap M, Adiconis X, Chew SK, Tan CE et al. Differential effects of the C1431T and Pro12Ala PPAR gene variants on plasma lipids and diabetes risk in an Asian population. *The Journal of Lipid Research*. 2004;45(4):674-685. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.M300363-JLR200>
12. Hamada T, Kotani K, Tsuzaki K, Sano Y, Murata T, Tabata M, et al. Association of Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 gene with small dense lowdensity lipoprotein in the general population. *Metabolism*. 2007;56(10):1345-1349.

13. Luo Ch, Liu Ch-W, Ge L, Pang G-F, Yang M, Hu C-Y, et al. PPAR δ + 294 C overrepresentation in general and long-lived population in China Bama longevity area and unique relationships between PPAR δ + 294T. *Journal Lipids in Health and Disease*. 2015;14:17.

DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0016-3>

14. Skogsberg J, McMahon AD, Karpe F, Hamsten A, Packard CJ, Ehrenborg E, et al. Peroxisome proliferator activated receptor delta genotype in relation to cardiovascular risk factors and risk of coronary heart disease in hypercholesterolaemic men. *Journal of Internal Medicine*. 2003; 254: 597-604.

15. Yılmaz-Aydoğan H, Kucukhuseyin O, Kurnaz O, Akadam-Teker B, Kurt O, Tekeli A, et al. Investigation of polymorphic

variants of PPAR δ and APOE genes in Turkish coronary heart disease patients. *DNA Cell Biol*. 2012;31(5):867-875.

DOI: <https://doi.org/10.1089/dna.2011.1464>

16. Akhmetov AI. Molecular genetics of sports: a monograph. *Soviet sport*. Moscow, 2009. 268 p. (In Russ.).

17. Doney ASF, Fischer B, Lee SP, Morris AD, Leese G, Palmer CNA. Association of common variation in the PPARA gene with incident myocardial infarction in individuals with type 2 diabetes: A Go-DARTS study. *Nuclear Receptor*. 2005;3:4-11.

18. Rebrova OYU. Statistical analysis of medical data. *Application of the STATISTICA application software package*. Moscow: Mediasphere, 2000. 312 p. (In Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Белоус Юлия Ивановна, старший преподаватель кафедр общей врачебной практики и поликлинической терапии, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9376-8558>

e-mail: ivanowna@yandex.by

Якубова Людмила Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7632-9695>

Ловкис Зенон Валентинович, д.т.н., профессор, главный научный сотрудник, РУП «Научно-практический центр НАН Беларуси по продовольствию», Минск, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2641-3888>

Моргунова Елена Михайловна, к.т.н., доцент, заместитель генерального директора по стандартизации и качеству продуктов питания, РУП «Научно-практический центр НАН Беларуси по продовольствию», Минск, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9792-1062>

Yulia I. Belous, Senior Lecturer at the Department of General Medical Practice and Polyclinic Therapy, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9376-8558>

e-mail: ivanowna@yandex.by

Liudmila V. Yakubava, DMedSc, Professor, Head of the Department of General Medical Practice and Polyclinic Therapy, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7632-9695>

Zenon V. Lovkis, DTechSc, Professor, Chief Researcher, Scientific-Practical Center for Foodstuffs of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2641-3888>

Helena M. Morgunova, PhD (Tech), Associate Professor, Deputy Director General for Standardization and Quality of Food, Scientific-Practical Center for Foodstuffs of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9792-1062>

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Белоус Юлия Ивановна
e-mail: ivanowna@yandex.by

Yulia I. Belous
e-mail: ivanowna@yandex.by

Поступила в редакцию / Received 10.03.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 28.04.2022

Принята к публикации / Revised 12.08.2022