



Белоус Ю.И. ✉, Якубова Л.В., Кежун Л.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Влияние полиморфных вариантов гена PPARD 294T/C на липидный профиль, функцию эндотелия сосудов и уровень провоспалительных цитокинов у молодых лиц

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Белоус Ю.И.; редактирование, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования – Якубова Л.В.; редактирование – Кежун Л.В.

Подана: 14.02.2024

Принята: 12.04.2024

Контакты: ivanowna@yandex.by

Резюме

Введение. В основе болезней системы кровообращения лежит атеросклероз – сложный патофизиологический процесс, характеризующийся нарушением липидного обмена, хроническим воспалением, дисфункцией эндотелия (ДЭ).

Цель. Определить частоту встречаемости полиморфных вариантов гена PPARD 294T/C и установить их влияние на липидный профиль крови, функцию эндотелия и уровень провоспалительных цитокинов у молодых лиц.

Материалы и методы. Обследовано 89 лиц, у которых проанализировали полиморфизм PPARD 294T/C, оценили уровень липидов крови, СРБ, ИЛ-6, исследовали функцию эндотелия сосудов по эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД).

Результаты. В исследуемой выборке реже встречался вариант C/C полиморфного гена PPARD 294T/C, а также рецессивная аллель C ($p=0,0002$). У лиц с полиморфным вариантом C/C достоверно выше уровень ТГ, ниже уровень ЛПВП в крови и наивысший КА по сравнению с носителями T/T и T/C вариантов полиморфного гена PPARD 294T/C. У лиц с вариантом T/C ЭЗВД была ($p=0,04$) ниже, чем у лиц с вариантом T/T. Также у носителей мутантной аллели C ЭЗВД составила 1,8 [–3,3; 14,4] % и была ($p=0,004$) ниже, чем у носителей T-аллели, где она составляла 6,05 [2,45; 14,45] %.

Заключение. Вариант C/C полиморфного гена PPARD 294T/C ассоциирован с более высоким уровнем ТГ, КА, низким уровнем ЛПВП. Носительство аллели C ассоциировано с более низкой ЭЗВД. Полиморфизм гена PPARD 294T/C влияет на атерогенный потенциал крови, провоспалительные цитокины, оказывая опосредованное влияние на развитие ДЭ у молодых лиц.

Ключевые слова: функция эндотелия, липиды, дислипидемия, эндотелийзависимая вазодилатация, воспаление

Belous Yu. ✉, Yakubova L., Kezhun L.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Effects of Polymorphic Variants of PPARD 294T/C Gene on Lipid Profile, Vascular Endothelial Function and Levels of Pro-Inflammatory Cytokines in Young Adults

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study, collection of material, processing, writing of the text – Belous Yu.; editing, final approval of the version of the article for publication – Yakubova L.; editing – Kezhun L.

Submitted: 14.02.2024

Accepted: 12.04.2024

Contacts: ivanowna@yandex.by

Abstract

Introduction. Diseases of the circulatory system are based on atherosclerosis, a complex pathophysiological process characterized by impaired lipid metabolism, chronic inflammation, endothelial dysfunction (ED).

Purpose. Determine the incidence of polymorphic variants of the PPARD gene 294T/C and determine their effect on blood lipid profile, endothelial function and the level of pro-inflammatory cytokines in young individuals.

Materials and methods. 89 individuals were examined for which PPARD 294T/C polymorphism was analyzed, blood lipids, CRP, IL-6 were assessed, and vascular endothelial function by endothelium-dependent vasodilation (EDV) was investigated.

Results. In the study sample, the C/C variant of the polymorphic gene PPARD 294T/C, as well as the recessive allele C ($p=0.0002$), were less common. Individuals with the C/C polymorphic variant have significantly higher TG levels, lower HDL levels in the blood, and the highest CA compared to carriers of T/T and T/C variants of the PPARD polymorphic gene 294T/C. Those with T/S had lower EDV ($p=0.04$) than those with T/T. Also, in carriers of the mutant allele, C EDV was 1.8 [-3.3; 14.4] % and was ($p=0.004$) lower than T allele carriers where it was 6.05 [2.45; 14.45] %.

Conclusion. The C/C variant of the polymorphic gene PPARD is 294T/C associated with higher TG, CA, low HDL. The carrying of the C allele is associated with lower EDV. PPARD gene polymorphism 294T/C affects atherogenic blood potential, pro-inflammatory cytokines, having a mediated effect on the development of ED in young individuals.

Keywords: endothelial function, lipids, dyslipidemia, endothelium-dependent vasodilation, inflammation

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время активно изучается сочетанное влияние генетических и средовых факторов на развитие болезней системы кровообращения (БСК) [1, 2]. Среди факторов риска (ФР), определяющих развитие БСК, мужской пол, наследственность, нарушения липидного спектра, курение, ожирение и др. [3].

В основе БСК лежит атеросклероз – это сложный патофизиологический процесс, характеризующийся нарушением липидного обмена, хроническим воспалением, дисфункцией эндотелия (ДЭ). Одним из ФР развития атеросклероза является дислипидемия, в том числе гиперхолестеринемия, которая, по данным исследования STEPS (2016), была диагностирована у 11,2% респондентов в возрасте 18–29 лет [2]. Несмотря на усилия, прилагаемые медицинскими работниками в борьбе с дислипидемией, по данным повторного STEPS-исследования (2020), продолжается рост гиперхолестеринемии у молодых лиц – 15,8% (18–29 лет) (18,9% мужчин и 11,9% женщин) [4]. Среди студентов-медиков гиперхолестеринемия была выявлена у 16,7% обследованных [5].

Дислипидемия является одним из наиболее мощных ФР развития ДЭ [6]. Наряду с дислипидемией и ДЭ важную роль в развитии атеросклероза играет воспаление, так как не только способствует формированию бляшки, но и влияет на ее нестабильность. Важная роль воспаления подтверждается наличием циркулирующих в крови провоспалительных маркеров, повышенный уровень которых ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений. Одним из таких маркеров является интерлейкин-6 (ИЛ-6) [7], который стимулирует белок острой фазы, такой как С-реактивный белок (СРБ), играющий важную роль в атеросклерозе [8]. ИЛ-6 также влияет на хемотаксическую активность нейтрофилов и макрофагов [9], способствуя их высокой атерогенной и воспалительной активности [10]. Высокая экспрессия ИЛ-6 обнаружена в бляшках пораженных коронарных артерий [11]. По некоторым данным, у лиц молодого возраста с отягощенным семейным анамнезом по ишемической болезни сердца (ИБС) уровень ИЛ-6 в плазме крови выше, чем у их ровесников без отягощенного семейного анамнеза [12]. Результаты работы Joan Walter et al. показали, что концентрация ИЛ-6 является сильным и независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин [13]. ИЛ-6 может оказывать прямое проатерогенное действие, включающее стимуляцию пролиферации гладких мышц сосудов [14], активацию эндотелиальных клеток и активацию тромбоцитов [15]. Высокие уровни ИЛ-6 связаны с низким уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [16].

Несомненна генетическая роль в развитии БСК. Ключевыми регуляторами обмена липидов являются PPAR-рецепторы, играющие важную роль в развитии БСК у человека [17–19]. Они влияют на метаболизм липидов, жирных кислот, продукцию про- и противовоспалительных цитокинов [20].

Наибольший интерес представляет полиморфизм 294T/C гена PPARG [21]. Исследование долгожителей, проведенное в Китае, показало, что носители варианта C/C полиморфного гена PPARG 294T/C имели выше уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), чем носители варианта T/T [22]. Исследование данного полиморфизма у шотландских мужчин показало, что носительство полиморфного варианта C/C ассоциировано с высоким риском ИБС по сравнению с носительством варианта T/T [23]. Исследование пациентов с ИБС продемонстрировало, что аллель C ассоциирована с более высоким уровнем ЛПНП в сыворотке крови [24].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить частоту встречаемости полиморфных вариантов гена PPARG 294T/C и установить их влияние на липидный профиль крови, функцию эндотелия и уровень провоспалительных цитокинов у молодых лиц.



■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 89 молодых лиц в возрасте 20 (20; 21) лет. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Критерии включения в исследование: здоровые добровольцы 20–25 лет. Критерии невключения: наличие хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет.

Генетическое исследование выполнено с качественной детекцией *in vitro* полиморфизма PPARD 294T/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.

Всем добровольцам проводилось стандартное физикальное обследование. Биохимический анализ крови (ОХ, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды (ТГ), СРБ) выполнялся на биохимическом анализаторе BS 330, рассчитывался коэффициент атерогенности (КА).

Исследование эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводили методом реовазографии с помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (РБ). В качестве информативной реографической величины оценивалось относительное изменение максимальной скорости кровотока, вызванное реактивной гиперемией на 60-й секунде, – $\Delta dz/dt$. Снижение ЭЗВД ниже 12% расценивалось как ДЭ.

Количественное определение уровня ИЛ-6 в плазме крови с построением калибровочной кривой проводилось на иммуноферментном анализаторе Sunrise.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программы Statistica 10.0. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) либо в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [LQ–UQ] согласно характеру их распределения (критерий Шапиро – Уилка), а также в процентах. Для оценки связи между переменными использовали корреляционный анализ Спирмена (R). Статистическую значимость различий между качественными характеристиками оценивали при помощи точного критерия Фишера и χ^2 Пирсона. В поиске закономерностей группирования признаков использовали кластерный анализ. Уровень статистической значимости считался при $p \leq 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты генотипирования у молодых лиц представлены в табл. 1.

Так, установлено, что в исследуемой выборке доминантная аллель Т встречалась в 64,6% случаев, а рецессивная аллель С – в 35,4% случаев ($p=0,0002$). Распределение соответствовало ожидаемому равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2=0,26$, $p=0,65$). С наименьшей частотой встречается генотип С/С, достоверно реже, чем Т/С ($p=0,03$).

Результаты оценки показателей липидов крови у молодых лиц представлены в табл. 2.

У лиц с полиморфным вариантом С/С гена PPARD был выше уровень ТГ ($p=0,047$) в крови по сравнению с лицами с вариантом Т/С. У носителей полиморфного варианта С/С уровень ЛПВП ($p=0,012$) был ниже, чем у носителей Т/Т ($p=0,012$) и Т/С ($p=0,007$) полиморфных вариантов гена PPARD 294T/C. Носители С/С варианта имели

Таблица 1
Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма 294T/C гена PPARD у молодых лиц
Table 1
Distribution of frequencies of genotypes and alleles of PPARD 294T/C gene polymorphism in young individuals

Параметр	Частота (абс./%)	
	абс.	%
Генотип (n=89)		
T/T	36	41
T/C	43	48
C/C	10	11
Аллель (n=178)		
T	115	64,6
C	63	35,4

Таблица 2
Уровни липидов крови в зависимости от полиморфных вариантов гена PPARD 294T/C у молодых лиц
Table 2
Blood lipid levels depending on polymorphic variants of the PPARD gene 294T/C in young individuals

Полиморфный вариант гена	Показатели, ммоль/л				КА
	ОХ	ТГ	ЛПВП	ЛПНП	
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]*
T/C	4,53 [4,24; 5,22]	0,85 [0,69; 1,05]*	1,52 [1,3; 1,87]*	2,45 [1,99; 2,73]	1,83 [1,47; 2,41]*
C/C	4,68 [4,04; 5,07]	1,15 [0,96; 1,61] ¹	1,27 [1,14; 1,45] ^{0, 1}	2,5 [1,96; 2,96]	2,56 [2,21; 3,05] ^{0, 1}

Примечания: различия при $p \leq 0,05$; * при сравнении с показателем генотипа C/C гена PPARD; ⁰ с показателем генотипа T/T гена PPARD; ¹ с показателем генотипа T/C гена PPARD.

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 C-аллели уровень ЛПВП был достоверно ниже, чем у носителей T-аллели ($p=0,049$), при этом ассоциация носительства варианта T/T с уровнем ЛПНП не была выявлена [23]. Результаты исследования, выполненного в Китае, показали, что у носителей полиморфного варианта C/C гена PPARD 294T/C был выше уровень ЛПНП, чем у носителей варианта T/T [24], что сопоставимо с нашими данными.

Результаты оценки функции эндотелия, ИЛ-6, СРБ представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, у лиц с вариантом T/C гена PPARD 294T/C ЭЗВД была ($p=0,04$) ниже, чем у лиц с вариантом T/T. Также у носителей мутантной аллели C ЭЗВД составила 1,8 [-3,3; 14,4] % и была ($p=0,004$) ниже, чем у носителей T-аллели, где она составляла 6,05 [2,45; 14,45] %. ДЭ встречалась у 72% лиц с вариантом T/T, у 68% лиц с вариантом T/C и у 83% лиц с вариантом C/C гена PPARD 294T/C.

Достоверных различий по уровням ИЛ-6 и СРБ не получено при разделении по полиморфным вариантам гена PPARD 294T/C и его аллелей.

В ходе исследования установлены корреляционные связи между показателями липидного обмена, ЭЗВД и СРБ в группах обследованных. Результаты представлены в табл. 4.

Таблица 3
Показатели функции эндотелия, ИЛ-6, СРБ в зависимости от полиморфных вариантов гена PPARD 294T/C у молодых лиц
Table 3
Endothelial function indicators, IL-6, CRP depending on polymorphic variants of the PPARD gene 294T/C in young individuals

Полиморфный вариант гена	Показатели		
	$\Delta dz/dt$, %	ИЛ-6, пг/мл	СРБ, мг/л
T/T	6,05 [2,45; 14,45] ⁰	1,55 [0,95; 2,29]	0,45 [0,2; 0,8]
T/C	1,0 [-4,6; 15,9]*	1,4 [0,91; 2,24]	0,4 [0,3; 0,9]
C/C	3,95 [2,0; 9,2]	1,43 [0,83; 2,79]	0,4 [0,1; 0,6]

Примечания: различия при $p \leq 0,05$; * при сравнении с показателем генотипа T/T гена PPARD; ⁰ с показателем генотипа T/C гена PPARD.

Таблица 4
Корреляционные связи в группах в зависимости от полиморфной аллели гена PPARD 294T/C у молодых лиц
Table 4
Correlation associations in groups depending on the polymorphic allele of the PPARD gene 294T/C in young individuals

Аллель	Показатели						
	$\Delta dz/dt$ & СРБ	КА & ЛПВП	ЛПНП & СРБ	ОХ & ЛПНП	ОХ & КА	ТГ & ЛПВП	ТГ & КА
T	$R=-0,36$ $p=0,03$	$R=-0,47$ $p=0,03$	–	$R=0,66$ $p=0,00$	$R=0,40$ $p=0,00$	$R=-0,30$ $p=0,008$	–
C	$R=-0,34$ $p=0,02$	$R=-0,72$ $p=0,03$	$R=0,29$ $p=0,03$	$R=0,59$ $p=0,00$	$R=0,32$ $p=0,02$	$R=-0,40$ $p=0,003$	$R=0,43$ $p=0,001$

В ходе исследования получены отрицательные корреляционные связи между ЭЗВД & СРБ у лиц с генотипом T/T ($R=-0,36$; $p=0,03$) и T/C ($R=-0,38$; $p=0,04$), что подчеркивает роль воспаления в развитии ДЭ. Полученные отрицательные корреляционные связи между ТГ, КА & ЛПВП подтверждают антиатерогенный эффект ЛПВП. Положительная корреляционная связь между уровнем ЛПНП & СРБ указывает на участие провоспалительных цитокинов в нарушении липидного профиля крови, запуская процесс атеросклероза. Установленные корреляционные связи могут свидетельствовать в пользу того, что изменения уровней липидов в крови и ЭЗВД идут параллельно с повышением провоспалительных цитокинов.

Результаты кластерного анализа представляют участие полиморфных вариантов и аллелей гена PPARD 294T/C в развитии дислипидемии и дисфункции эндотелия у молодых лиц (рис. 1–3).

У лиц с вариантом C/C дендрограмма (рис. 1) подчеркивает тесную связь данного полиморфизма с уровнем ТГ и ЛПВП, немного дальше расположены кластеры ЛПНП и КА. Расстояние увеличивается к СРБ и ОХ. Все эти показатели вносят вклад в развитие ДЭ (закрывает кластер $\Delta dz/dt$).

У лиц с вариантом T/T полиморфного гена PPARD 294T/C влияние генотипа на липиды плазмы немного слабее и менее избирательно, чем при C/C варианте (рис. 2).

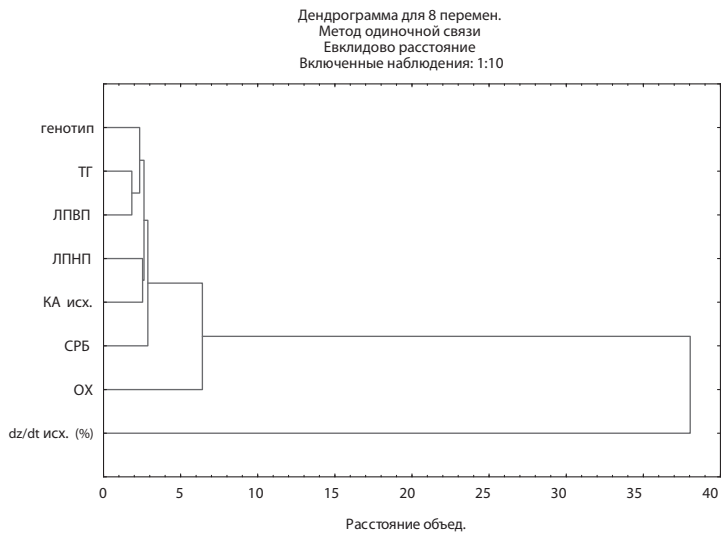


Рис. 1. Дендрограмма кластеров у лиц с вариантом C/C гена PPARD 294T/C
Fig. 1. Dendrogram of clusters in individuals with the C/C variant of the PPARD 294T/C gene

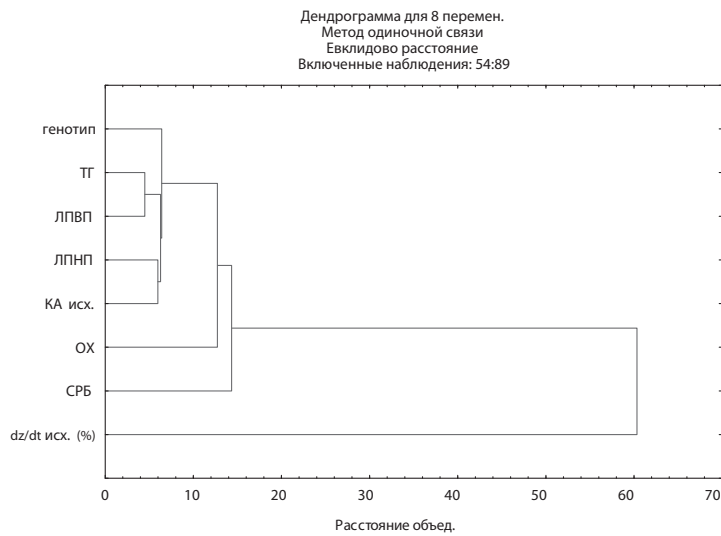


Рис. 2. Дендрограмма кластеров у лиц с вариантом T/T гена PPARD 294T/C
Fig. 2. Dendrogram of clusters in individuals with the T/T variant of the PPARD 294T/C gene

При этом СРБ примыкает после всех показателей липидов, замыкает дендрограмму ЭЗВД, которая находится на более далекой дистанции, следовательно, связь между показателями при данном генотипе слабее.

У носителей аллели С полиморфного гена PPARD 294T/C дендрограмма (рис. 3) подчеркивает тесную связь носительства мутантной аллели с уровнем ТГ, немного

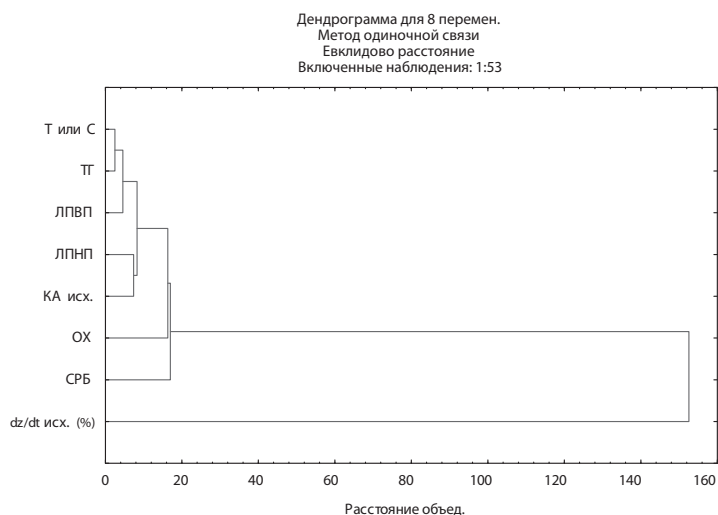


Рис. 3. Дендрограмма кластеров у носителей аллели С
Fig. 3. Dendrogram of clusters in C allele carriers

далее расположены кластеры ЛПВП, ЛПНП, КА и ОХ. Далее примыкает СРБ. При этом кластер ЭЗВД находится наиболее удаленно по сравнению с представленными выше вариантами, что позволяет предположить, что имеется еще ряд факторов, вносящих вклад в формирование ЭЗВД.

Несмотря на то что уровень ТГ у обследуемых лиц не выходит за пределы референсных значений, представляется тесной взаимосвязь полиморфизма PPARD 294T/C с уровнем ТГ. Учитывая, что КА складывается из показателей липидного профиля, которые изменяются под влиянием полиморфизма гена PPARD 294T/C, возможно говорить о генетически детерминированном изменении функции эндотелия у молодых лиц.

■ ВЫВОДЫ

1. У молодых лиц достоверно реже встречался вариант С/С полиморфного гена PPARD 294T/C, а также рецессивная аллель С ($p=0,0002$).
2. У лиц с полиморфным вариантом С/С достоверно выше уровень ТГ, ниже уровень ЛПВП в крови и наивысший КА по сравнению с носителями Т/Т и Т/С вариантов полиморфного гена PPARD 294T/C.
3. У лиц с вариантом Т/С гена PPARD 294T/C ЭЗВД ($p=0,003$) ниже, чем у лиц с вариантом Т/Т. Также у носителей мутантной аллели С ЭЗВД была ниже ($p=0,004$), чем у носителей Т-аллели.
4. У носителей мутантной аллели С установлено наибольшее количество взаимосвязей между показателями липидного профиля крови, уровнем СРБ и ЭЗВД.
5. Полиморфизм гена PPARD 294T/C влияет на атерогенный потенциал крови, провоспалительные цитокины, оказывая опосредованное влияние на развитие ДЭ у молодых лиц.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Belous Y.I., Yakubova L.V., Kezhun L.V. Hanges in blood lipid levels in young healthy volunteers with differential consumption of palm oil. *Journal Lechednoe delo*. 2020;3:51–55. (in Russian)
2. *The prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Republic of Belarus. STEPS 2016 (2017)*. Available at: <http://www.drogcge.by/e/97049-pasprostranennost-faktorov-riska-neinfekts>. (accessed 12 December 2023). (in Russian)
3. Ezzati M., Hoom S.V., Lopez A.D. *Comparative quantification of mortality and burden of disease attributable to selected risk factors. Global Burden of Disease and Risk Factors. 2nd ed.* N.Y., NY: Oxford Univ. Press. 2007:241–268.
4. *STEPS: Prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Republic of Belarus (2020)*. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/358798/WHO-EURO-2022-4674-44437-62813-rus.pdf?sequence=3&isAllowed=y>. (accessed 20 December 2023). (in Russian)
5. Kezhun L.V., Yakubova L.V., Slobodskaya N.S. Prevalence of cardiovascular risk factors and vitamin D deficiency/insufficiency among medical students. *Cardiology in Belarus*. 2018;10(2):200–8. (in Russian)
6. Yupatov E.Yu., Kurmanbaev T.E., Timoshkova Yu.L. Modern understanding of the function and dysfunction of the vascular endothelium. *Breast cancer*. 2022;3:20–23. (in Russian)
7. Kopf M., Baumann H., Freer G. Impaired immune and acute phase responses in Interleukin-6-deficient mice. *Nature*. 1994;368:339–342. doi: 10.1038/368339a0
8. Thompson J.C., Jayne C., Thompson J. A brief elevation of serum amyloid A is sufficient to increase atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2015;56:286–293. doi: 10.1194/jlr.M054015
9. Kaplanski G., Marin V., Félix Montero-Julian F. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. *Trends Immunol*. 2003;24:25–29. doi: 10.1016/s1471-4906(02)00013-3
10. Kerr R., Stirling D., Ludlam C.A. Interleukin 6 and haemostasis. *Br J Hematol*. 2001;115:3–12. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.03061.x
11. Schieffer B., Schieffer E., Hilfiker-Kleiner D. Expression of angiotensin II and Interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation*. 2000;101:1372–1378. doi: 10.1161/01.cir.101.12.1372
12. Lefkou E., Fragakis N., Ioannidou E. Increased levels of proinflammatory cytokines in children with family history of coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2010;33(4):6–10. doi: 10.1002/clc.20434
13. Walter J., Tanglay Y., Lavallaz J. Clinical utility of circulating interleukin-6 concentrations in the detection of functionally relevant coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2019;275:20–25. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.10.029
14. Kahn A., Mu W., Kahn A. Role of JAK/STAT pathway in IL-6-induced activation of vascular smooth muscle cells. *Am J Nephrol*. 2004;24(4):387–392. doi: 10.1159/000079706
15. Davi G., Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N. Engl J Med*. 2007;357(24):2482–2494. doi: 10.1056/NEJMra071014
16. Zuliani G., Volpato S., Blè A. High Interleukin-6 plasma levels are associated with low HDL-C levels in community – dwelling older adults: the inchiatti study. *Atherosclerosis*. 2007;192(2):384–390. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.024
17. Perodain N.A., Shuvalova N.V. Ppar receptors are the targets for drugs. *The Journal Healthcare of Chuvashia*. 2012;2:2. (in Russian)
18. Rasin M.S., Borzykh O.A., Mormal I.A. Peroxisome proliferator-activated receptors in kidney physiology and pathology. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2006;4:106–113. (in Russian)
19. Chen K., Chang S., Huang H. Three-in-one agonists for PPAR- α , PPAR- γ , and PPAR- δ from traditional Chinese medicine. *J Biomol Struct Dyn*. 2012;30(6):662–83. doi: 10.1080/07391102.2012.689699
20. Yang X.Y., Wang L.H., Farrar W.L. A Role for PPAR gamma in the Regulation of Cytokines in Immune Cells and Cancer. *PPAR Res*. 2008. doi: 10.1155/2008/961753
21. Tarkovskaya I.V., Glotov O.S., Ivashchenko T.E. Features of polymorphism of PGC-1 energy metabolism genes, PPAR and UCP families in two age groups of St. Petersburg. *Ecological genetics*. 2011;9(4):35–42. (in Russian)
22. Luo C., Liu C., L. Ge. PPARD + 294 C overrepresentation in general and long-lived population in China Bama longevity area and unique relationships between PPARD + 294T. *Journal Lipids in Health and Disease*. 2015;14:7. doi: 10.1186/s12944-015-0016-3
23. Skogsberg J., McMahon A.D., Karpe F. 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. doi: 10.1111/j.1365-2796.2003.01236.x
24. Yilmaz-Aydogan H., Kucukhuseyin O., Kurnaz O. Investigation of polymorphic variants of PPARD and APOE genes in Turkish coronary heart disease patients. *DNA Cell Biol*. 2012;31(5):867–875. doi: 10.1089/dna.2011.1464