

УДК: 10.18522/2308-9709-2022-40-1
<https://new.jbks.ru/archive/issue-40/article-1>

Ассоциация полиморфизма rs1801282 гена PPARG с риском развития атеросклероза: Мета - анализ

[Шкурат Т. П.¹](#), [Тимофеева С. В.²](#)

1. Профессор Доктор биологических наук Заведующая лабораторией Научная лаборатория кафедры генетики «Биологии развития и организации генома» НИИ Биологии ЮФУ
2. Должность: PhD студент

Метаанализ был направлен на оценку связи между полиморфизмом rs1801282 гена PPARG и риском развития атеросклероза на основе анализа данных 20 исследований случай-контроль. Поиск опубликованных исследований случай-контроль проводили в базах данных PubMed, Web of Science и Google Scholar в период с 2000 года до февраля 2022 года. Ассоциация оценивалась по статистическим критериям отношению шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для проведения мета-анализа использовали программное обеспечение RevMan (Cochrane Collaboration, 5.3. Копенгаген). Для оценки связи полиморфизма PPARG Pro12Ala и риска развития атеросклероза в мета-анализ были включены 20 публикаций (двадцать исследований) с обширной выборкой 8691 случай и 11817 контролей. В целом результаты показали, что аллель Ala была связана с повышенным риском атеросклероза в азиатской популяции $p=0,01$, ОШ = 2.06, 95% ДИ 1.16 - 3.65; $p=0,02$, ОШ = 2.02, 95% ДИ 1.14 - 3.59 по сравнению с европейской популяцией. Объединенные коэффициенты риска атеросклероза на основе доминантных, рецессивных, аллельных, гомозиготных и гетерозиготных моделей полиморфизма rs1801282 PPARG составили ($p=0,96$, ОШ = 1.00, 95% ДИ 0.87 - 1.15; $p=0,13$, ОШ = 1.21, 95% ДИ 0.95 - 1.53; $p=0,88$, ОШ = 1.02, 95% ДИ 0.82 - 1.26; $p=0,06$, ОШ = 1.26, 95% ДИ 0.99 - 1.61; $p=0,53$, ОШ = 0.96, 95% ДИ 0.83 - 1.10), соответственно. Настоящий мета-анализ показал, что полиморфизм rs1801282 C/G PPARG может быть связан с риском развития атеросклероза среди населения Азии. Для подтверждения наблюдаемой связи потребуются дополнительные исследования.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности атеросклероз является основной причиной смертности во всем мире (Sacks et al, 2018). Происхождение процесса атеросклероза прослеживается в дисфункции эндотелиальных клеток из-за секреции нескольких воспалительных цитокинов / хемокинов, что приводит к привлечению периферических моноцитов. Адгезия, а затем агрегация этих моноцитов в субэндотелиальном пространстве артериальной стенки усиливают дифференцировку моноцитов в макрофаги, а затем в пенные клетки за счет модификации липопротеинов низкой плотности (Ley et al, 2007). Таким образом, накопление пенных клеток является основным фактором образования атеросклеротических бляшек (Tabas et al, 2010).

Белок рецептора γ , активируемого пролифератором пероксисом (PPAR- γ), кодируется геном *PPARG* и классифицируется как одна из его изоформ. PPAR γ преимущественно экспрессируется в адипоцитах, гладкомышечных клетках сосудов, эндотелиальных клетках, макрофагах, а также модулирует различные аспекты метаболизма и воспаления (Regieli et al, 2009). PPAR- γ отвечает за гидролиз триглицеридов в адипоцитах, воздействуя на липопротеиновую липазу (Mirza et al, 2019). По данным литературы агонисты PPAR γ обладают потенциалом для лечения атеросклероза, улучшая эндотелиальную функцию, тем самым замедляя прогрессирование образования атеросклеротических бляшек и уменьшая хроническое воспаление и тромбоз, что приводит к снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний (Staels et al, 2005). Активация передачи сигналов рецептора γ , влияет на метаболические профили и склонность к воспалению. PPAR γ регулирует процесс изменений в иммунной системе, изменяя поляризацию макрофагов в сторону противовоспалительного (M2 или M1) фенотипа (Duan et al, 2009). Агонисты PPAR γ ингибируют фенотип M1 и снижают экспрессию воспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1 и IL-6 (Jiang et al, 1998). Напротив, дифференцировка макрофагов M2 (с противовоспалительными свойствами) приводит к увеличению экспрессии PPAR γ (Berry et al, 2007).

Результаты исследований утверждают, что полиморфизм rs1801282 гена PPARG может влиять на индивидуальную предрасположенность к метаболическим заболеваниям, в частности на атеросклероз. Замена АС / G в экзоне Б приводит к обмену пролина на аланин в положении 12 аминокислоты (P12A) (rs1801282; Ex4-49C>G). Данное положение находится в домене PPARG, ответственном за лиганд-независимую активацию транскрипции гена (Stumvoll et al, 2002). Обмен пролина на аланин может вызывать конформационное изменение белка PPARG и

снижение транскрипционной активности аланина (Masugi et al, 2000). Частота аллеля Ala колеблется от 2 до 23% в разных этнических группах (Abaj et al, 2021).

Целью нашего исследования было проведение мета-анализа для изучения связи между полиморфизмом rs1801282 гена PPARG и развитием атеросклероза

Материалы и методы

Мета-анализ был выполнен согласно протоколу PRISMA (Moher et al, 2015).

Стратегия поиска

В базах данных PubMed, Web of Science и Google Scholar был проведен поиск публикаций о взаимосвязи между полиморфизмом rs1801282 гена PPARG и развитием атеросклероза, написанных на русском и английском языках и опубликованных до февраля 2022 года, руководствуясь следующими ключевыми фразами: (“PPARG” или “Гамма-рецептор, активированный пролифератором пероксисом”) и (“атеросклероз” или “ССЗ”) и (“полиморфизм” или “вариант” или “ген” или “генотип” или “аллель”) и (“rs1801282” или “Pro12Ala”)].

Критерии включения и исключения

Критериями включения публикаций в мета-анализ были: (1) Исследования, оценивающие связь между полиморфизмом rs1801282 гена PPARG и риском развития атеросклероза с использованием метода случай-контроль; (2) Диагноз атеросклероза, подтвержденный ультразвуковой оценкой сонных артерий; (3) Исследования с отклонением Харди-Вайнберга или без него. Equilibrium (HWE) для контрольной группы; (4) Количество копий ДНК измеряли с помощью ранее описанных методов на основе ПЦР технологии; (5) образец включал только взрослых в возрасте старше 18 лет; (6) все данные были представлены в виде ОШ и 95% ДИ.

Основными критериями исключения были: (1) обзоры, короткие сообщения, тезисы конференций, комментарии; (2) исследования без статистики случай-контроль; (3) исследования без предоставления выборочных данных; (4) исследования в области сосудистых заболеваний головного мозга; (5) дублированные данные.

Отбор исследований

В соответствии с критериями отбора все публикации были независимо проверены двумя рецензентами. Извлеченные данные включали основную информацию: (a) имя первого автора, (b) год публикации, (c) страна происхождения, (d) этническая принадлежность, (e) метод генотипирования, (f) размер выборки, (g) частота аллелей и генотипов PPARG rs1801282. Кроме того, мы также оценивали методологическое качество публикаций, включенных в наш мета-анализ, с помощью Шкалы Ньюкасла-Оттавы (Newcastle–Ottawa scale, NOS) (Lo et al, 2014). NOS содержит 8 пунктов в 3 областях, а общее максимальное количество баллов равно 9 (Zhang, 2021). В таблице 1 представлены основные данные, полученные из включенных исследований.

Таблица 1 - Характеристика исследований, включенных в этот метаанализ ((n=20).

Исследование	Страна	Выборка случай \ контроль	ПЦР - метод	NOS
Bluher et al., 2002	Германия / Европеоиды	201 / 164	PCR-RFLP	6
Ridker et al., 2003	США / Европеоиды	523 / 2092	PCR-RFLP	7
Tobin et al., 2004	Великобритания/ Европеоиды	547 / 505	PCR-RFLP	9
Pischon et al., 2005	Германия / Европеоиды	495 / 987	PCR-RFLP	8
Shen et al., 2005	Китай / Азиаты	70 / 95	PCR-RFLP	9

Huang et al., 2007	Китай / Азиаты	199 / 200	PCR-RFLP	8
Catalano et al., 2008	Италия / Европеоиды	201 / 201	PCR-RFLP	9
Zafarmand et al., 2008	Нидерланды / Европеоиды	331 / 1519	PCR-RFLP	8
Dallongeville et al., 2009	Франция / Европеоиды	1304 / 1274	PCR-RFLP	8
Evangelisti et al., 2009	Италия / Европеоиды	202 / 296	PCR-RFLP	8
Vogel et al., 2009	Дания / Европеоиды	1031 / 1669	PCR-RFLP	9
AshokKumar et al., 2010	Индия / Азиаты	414 / 424	PCR-RFLP	7
Aydogan et al. 2012	Турция / Азиаты	87 / 52	PCR-RFLP	7
Youssef et al., 2013	Тунис / Африканцы	483 / 244	PCR-RFLP	8
Bazina et al., 2015	Хорватия / Европеоиды	114 / 118	PCR-RFLP	9
Aleš Pleskovič et al., 2016	Словения / Европеоиды	595 / 200	PCR-RFLP	8
Tong Y et al., 2016	Китай / Азиаты	648 / 648	TaqMan	9
Li et al., 2016	Китай / Азиаты	302 / 272	PCR-RFLP	8
Шевченко и др. 2017	Россия / Европеоиды	49 / 24	qPCR	7
Wang et al., 2019	Китай / Азиаты	895 / 833	Мультиплексный комплект SNaPshot	9

Статистический анализ данных

Данные были проанализированы с помощью программного обеспечения Review Manager 5.3. (RevMan 5.3) для расчета коэффициента шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Гетерогенность оценивалась во всех исследованиях с использованием тестов Кокрана и I^2 (Lin et al, 2018; Jin et al, 2019). Общее ОШ рассчитывали для доминантной (GG+GC / CC), рецессивной (CC + CG/ GG) и аллельной (G vs. C) моделей, а также для гомозиготной (GG / CC) и гетерозиготной (CG / CC) модели. Z -показатели использовались для оценки статистической значимости объединенных ОШ, а р-значение <0,05 считалось статистически значимым. Статистические данные I^2 использовались для оценки гетерогенности между исследованиями. Если I^2 превышал 50%, для объединения данных использовались модели случайных эффектов. В противном случае были выбраны модели с фиксированным эффектом.

Результаты мета-анализа**Характеристика включенных исследований**

В результате первичного поиска было найдено 43 публикации (18 статей из PubMed, 4 из Web of Science 21 статей из Академии Google). По критериям включения только 20 публикаций были включены в наш метаанализ. Исследования были проведены в трех этнических популяциях: одно исследование было выполнено в Африке, 7 исследований были проведены в Азии, а остальные 12 исследований проводились среди представителей европеоидной расы. На рисунке 1 приведена подробная блок-схема как включенных, так и исключенных исследований с указанием причин исключения.

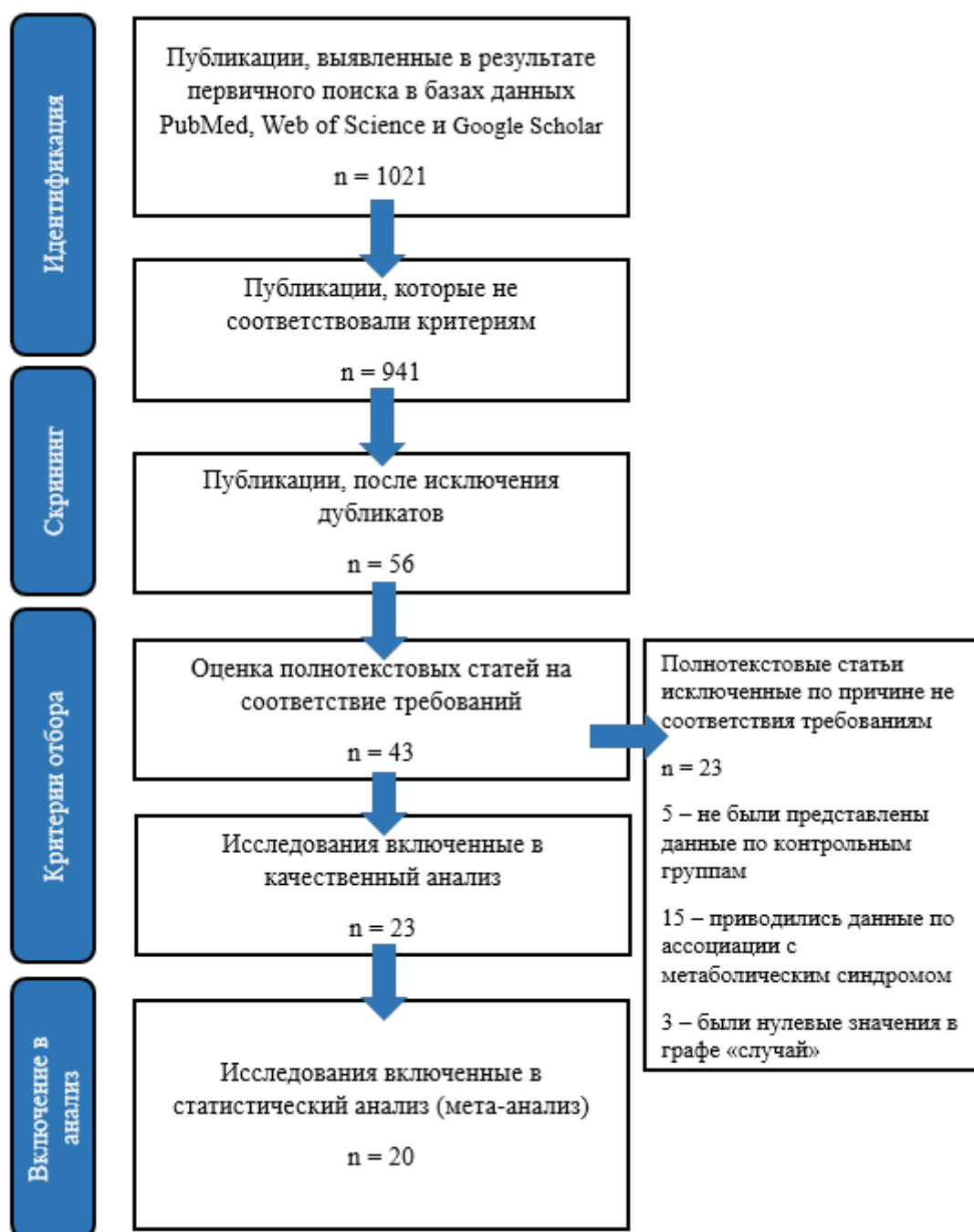


Рис. 1 - Блок схема мета анализа полиморфизма rs1801282 гена PPARG

В общей сложности 8691 случая и 11817 контролей были оценены для выявления ассоциаций между полиморфизмом rs1801282 гена PPARG и атеросклерозом. Аллель G считался вариантом риска. Значительная связи с риском атеросклероза не было обнаружено для rs1801282 в общей популяции с использованием доминантных, рецессивных, аллельных, гомозиготных и гетерозиготных моделей ($p=0,96$, ОШ = 1.00, 95% ДИ 0.87 - 1.15; $p=0,13$, ОШ = 1.21, 95% ДИ 0.95 - 1.53; $p=0,88$, ОШ = 1.02, 95% ДИ 0.82 - 1.26; $p=0,06$, ОШ = 1.26, 95% ДИ 0.99 - 1.61; $p=0,53$, ОШ = 0.96, 95% ДИ 0.83 - 1.10). Однако, при проведении анализа подгрупп в соответствии с этнической принадлежностью участников была зафиксирована значительную связь между среди азиатского населения в гомозиготной и рецессивной моделях ($p=0,01$, ОШ = 2.06, 95% ДИ 1.16 - 3.65; $p=0,02$, ОШ = 2.02, 95% ДИ 1.14 - 3.59), соответственно. Результаты анализа представлены в таблице 2 и на рис (2-3).

Таблица 2 - Результаты мета-анализа

Группа	N	Случай (n)	Контроль (n)	M	ОШ (95%ДИ)	I ² (%)	P	M	ОШ (95%ДИ)	I ² (%)	P
Гетерозиготная модель (CG / CC)											
Азия	6	2576	2511	F	1.13 [0.94, 1.35]	75	0.20	R	1.01 [0.67, 1.53]	75	0.96
Европа	12	5480	8917	F	0.93 [0.86, 1.02]	56	0.13	R	0.94 [0.81, 1.09]	56	0.39
Африка	1	474	236	F	0.81 [0.58, 1.13]		0.21	R	0.81 [0.58, 1.13]		0.21
Все	20	8691	11817	F	0.96 [0.89, 1.03]	63	0.28	R	0.96 [0.83, 1.10]	63	0.53
Гомозиготная модель (GG / CC)											
Азия	7	2337	2328	F	2.06 [1.16, 3.65]	52	0.01	R	2.23 [0.77, 6.41]	52	0.14
Европа	12	4423	7151	F	1.19 [0.90, 1.57]	16	0.29	R	1.18 [0.85, 1.65]	16	0.29
Африка	1	348	166	F	0.52 [0.20, 1.38]		0.19	R	0.52 [0.20, 1.38]		0.19
Все	20	7108	9645	F	1.26 [0.99, 1.61]	32	0.06	R	1.22 [0.99, 1.61]	32	0.26
Рецессивная модель (CC + CG/ GG)											
Азия	7	2615	2524	F	2.02 [1.14, 3.59]	50	0.02	R	2.17 [0.77, 6.14]	50	0.14
Европа	12	5593	9049	F	1.12 [0.85, 1.48]	32	0.42	R	1.16 [0.79, 1.70]	32	0.46
Африка	1	483	244	F	0.56 [0.21, 1.47]		0.24	R	0.56 [0.21, 1.47]		0.24
Все	20	8691	11817	F	1.21 [0.95, 1.53]	37	0.13	R	1.21 [0.84, 1.73]	37	0.30

Доминантная модель (GG+GC / CC)											
Азия	7	2615	2524	F	1.19 [1.00, 1.41]	73	0.06	R	1.06 [0.72, 1.55]	73	0.77
Европа	12	5593	9049	F	0.95 [0.87, 1.03]	59	0.22	R	0.95 [0.82, 1.11]	59	0.52
Африка	1	483	244	F	1.03 [0.74, 1.41]		0.88	R	1.03 [0.74, 1.41]		0.88
Все	20	8691	11817	F	0.99 [0.92, 1.07]	65	0.82	R	1.00 [0.87, 1.15]	65	0.96
Аллельная G vs. C											
Азия	7	5230	5048	F	1.15 [0.98, 1.36]	77	0.09	R	1.00 [0.68, 1.47]	77	0.99
Европа	12	10186	18098	F	1.12 [1.04, 1.21]	91	0.004	R	1.05 [0.79, 1.39]	91	0.74
Африка	1	966	488	F	0.79 [0.59, 1.05]		0.10	R	0.79 [0.59, 1.05]		0.10
Все	20	8691	11817	F	1.10 [1.03, 1.18]	88	0.004	R	1.02 [0.82, 1.26]	88	0.88

F – фиксированная модель, R – модель случайного эффекта, I^2 показатель неоднородности выборки

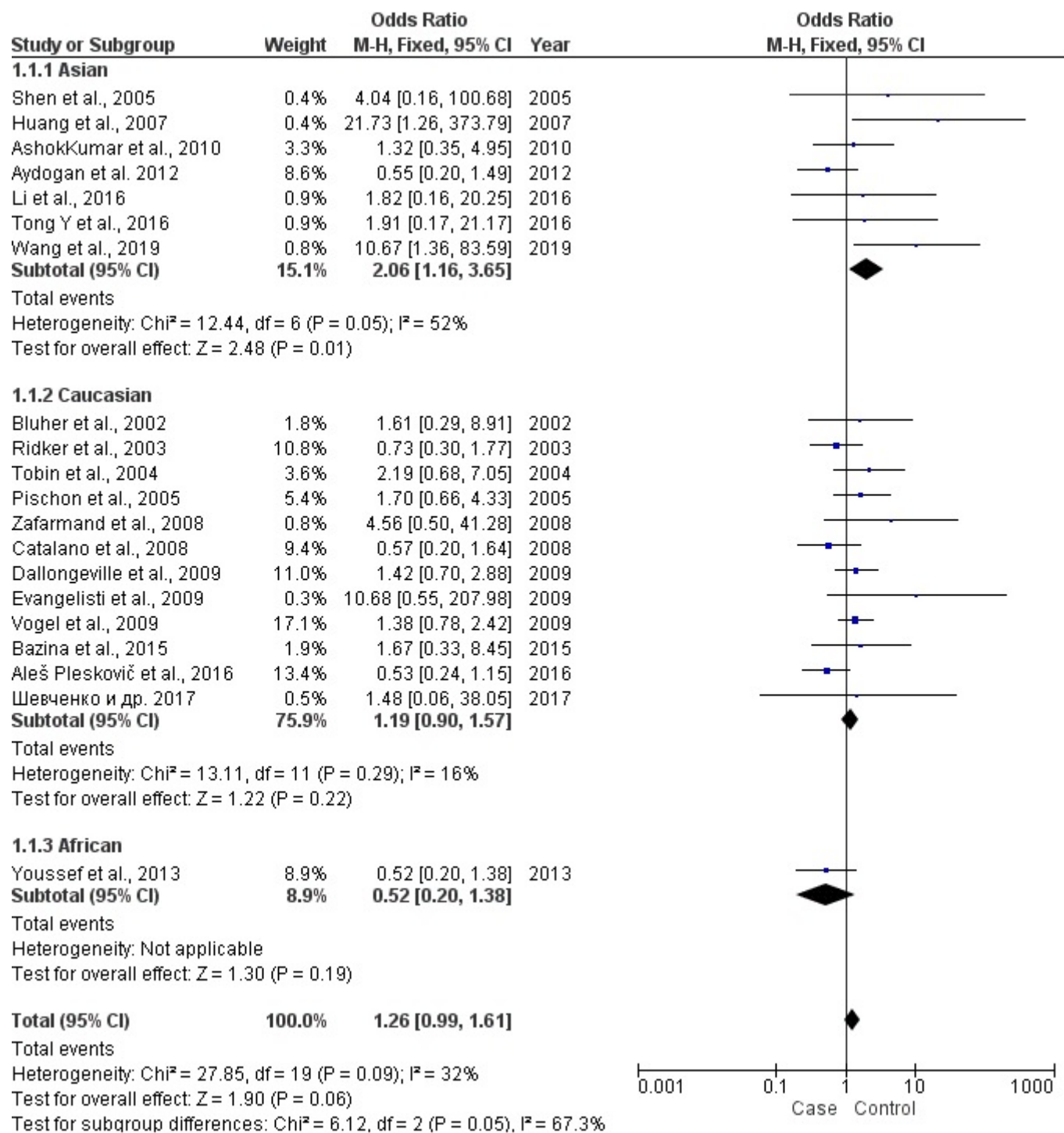


Рис. 2 - Результаты мета анализа ассоциации полиморфизма rs1801282 гена PPARG гомозиготная модель

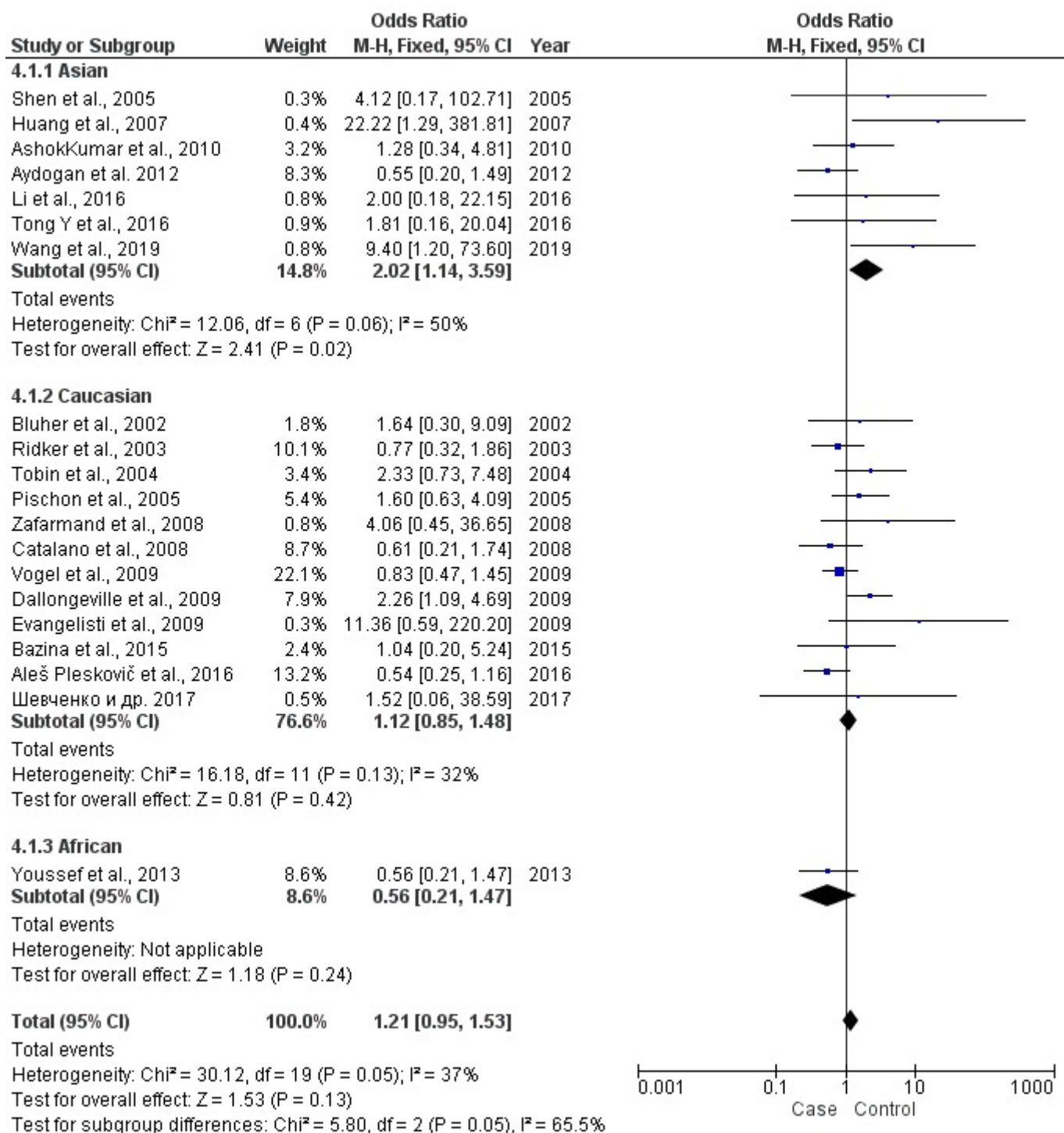


Рис. 3 - Результаты мета анализа ассоциации полиморфизма rs1801282 гена PPARG рецессивная модель.

3.2. Предвзятость публикации

Систематическая ошибка публикации оценивалась с помощью воронкообразных диаграмм (рис 4).

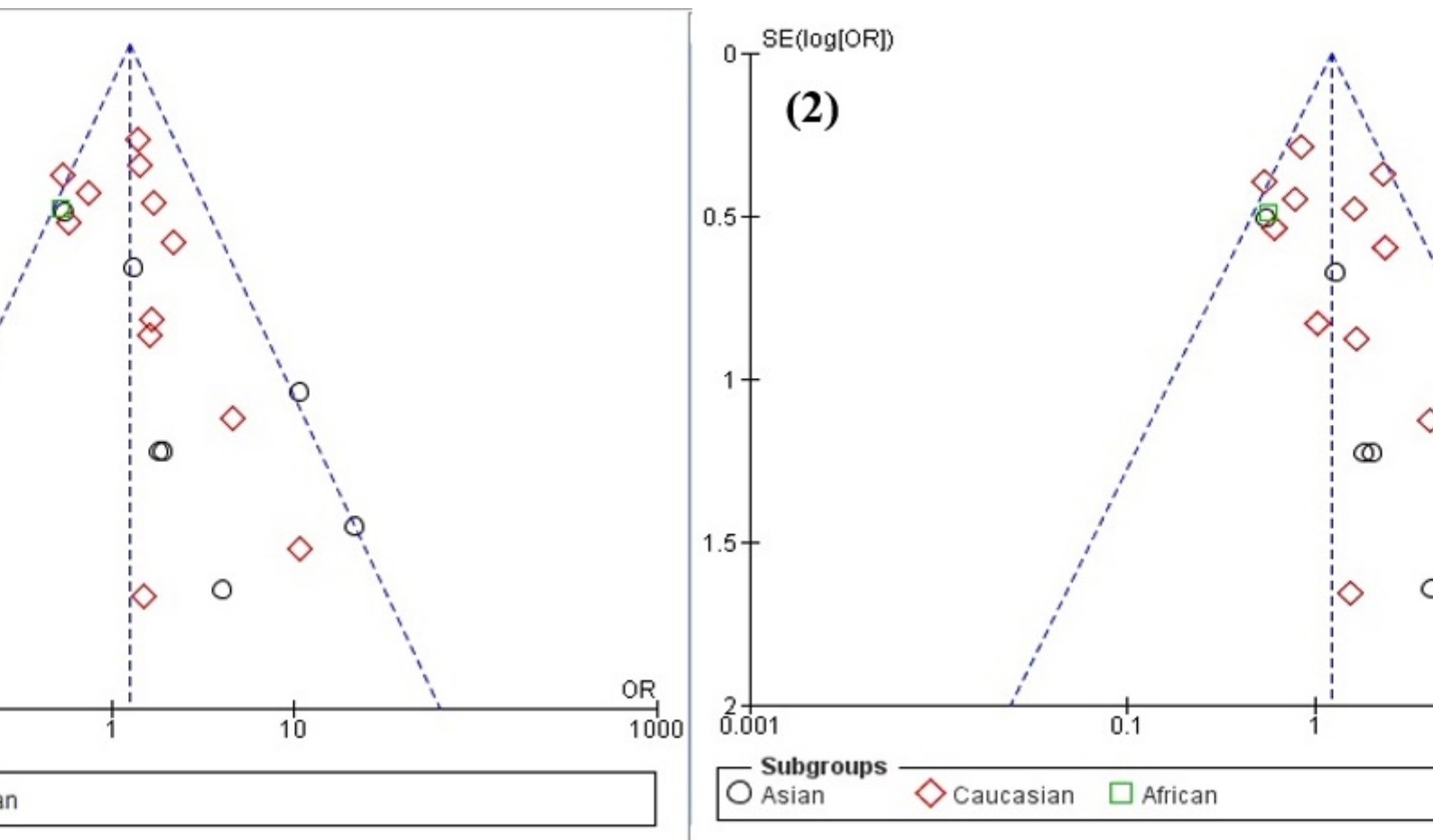


Рис. 4 - График воронки для теста систематической ошибки публикации. (1) гомозиготная и (2) рецессивная модели. Каждая точка представляет собой отдельное исследование для указанной ассоциации.

Мы не обнаружили асимметрии на графиках воронки. Это указывает на то, что на результаты, полученные в этом мета-анализе, не повлияли ошибки публикаций.

Обсуждение

Полиморфизмы являются одной из наиболее распространенных форм генных мутаций, которые могут влиять на экспрессию генов и активность белков. К настоящему времени было изучено несколько полиморфизмов в PPARG, включая Pro12Ala (rs1805192), C161T (rs3856806) и C681G (rs10865710). Как один из важных генов-кандидатов для диагностики ССЗ, исследования ассоциации полиморфизмов PPARG и риска развития атеросклероза были широко изучены. В настоящем исследовании мы выбрали вариант сайта в PPARG, так как он соответствовал критериям включения и был изучен более 3 раз.

В настоящем исследовании результаты продемонстрировали, что полиморфизм rs1801282 гена PPARG был связан с атеросклерозом как в аллельных, так и в доминантных моделях, что согласуется с исследованием Wang et al. (Wang et al, 2019). Несмотря на значительную гетерогенность между исследованиями, анализ чувствительности показал, что ни одно отдельное исследование не повлияло на объединенное значение ОШ полиморфизма Pro12Ala PPARG. Анализ подгрупп, стратифицированный по этническому признаку, показал ассоциацию как у европеоидов, так и у азиатов. В 2012 году Wang et al. (Wang et al, 2012) провели мета-анализ для оценки взаимосвязи между полиморфизмом rs1801282 в PPARG и предрасположенностью к гипертонии. Они пришли к выводу, что аллель Ala может защищать от гипертонии у выходцев из Восточной Азии, но не у представителей европеоидной расы.

Наше исследование является не первым мета-анализом, посвященным полиморфизму rs1801282 C/G гена PPARG и риску развития атеросклероза. Однако, по сравнению с другими исследованиями настоящий мета-анализ имеет несколько преимуществ. Во-первых, в настоящий мета-анализ было включено в общей сложности 20 статей с обширной выборкой, включающей 8691 случай и 11817 контролей. Во-вторых, мы использовали разноплановые методы оценки публикаций и статистических данных, включая оценку NOS, тест HWE, кумулятивный анализ.

Тем не менее, в нашем мета-анализе присутствует несколько ограничений. Во-первых, из-за недостатка данных из каждого исследования мы не проводили отдельных расчётов для определения гендерно-специфичной зависимости. Во-вторых, в нашем мета-анализе большинство исследований проводилось на европеоидах и азиатах. На африканцах было проведено всего одно исследование, поэтому результаты следует интерпретировать с осторожностью, либо исключить результаты, либо дополнить данными из других исследований ССЗ.

Выводы

Таким образом, на основании полученных результатов можно предположить, что полиморфизм rs1801282 C/G PPARG может быть связан с риском развития атеросклероза среди населения Азии. Необходимы дополнительные исследования с более крупными выборками в других этнических группах, чтобы опровергнуть, либо подтвердить текущие выводы.

Исследование выполнено при финансировании Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (проект №0852-2020-0028) и с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Высокие технологии» (Южный федеральный университет).

Список литературы

1. Шевченко А. В., Прокофьев В. Ф., Королев М. А., Омельченко В. О., Коненков В. И. Полиморфизм генов эндотелиальной дисфункции, коактиваторов митохондриального биогенеза и плазминоген-плазминовой системы в развитии кардиоваскулярных осложнений при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология, 2017, 56 (1), 55-59.
2. Abaj F., Sotoudeh G., Karimi E., Rafiee M., Koohdani F. Interaction between the dietary indices and PPAR- γ Pro12Ala gene variants on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. International journal of clinical practice, 2021, 75(8), e14307.
3. AshokKumar M, Veera Subhashini NG, Kanthimathi S, SaiBabu R, Ramesh A, Cherian KM, Emmanuel C: Associations for lipoprotein lipase and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene and coronary artery disease in an Indian population. Arch Med Res, 2010, 41, 19-25 e11.
4. Aydogan HY, Kucukhuseyin O, Tekeli A, Isbir T: Associations of receptor for advanced glycation end products-374 T/A and Gly82 Ser and peroxisome proliferator-activated receptor gamma Pro12Ala polymorphisms in Turkish coronary artery disease patients. Genet Test Mol Bioma, 2012, 16, 134-137.
5. Bazina A., Sertic J., Mismas A., Lovric T., Poljakovic Z., Milicic D. PPARgamma and IL-6 - 174G>C gene variants in Croatian patients with ischemic stroke. Gene, 2015, 560(2), 200-204.
6. Berry A., Balard P., Coste A., Olganier D., Lagane C., Authier H., Benoit-Vical F., Lepert J. C., Séguéla J. P., Magnaval J. F., Chambon P., Metzger D., Desvergn B., Wahli W., Auwerx J., Pipy B. IL-13 induces expression of CD36 in human monocytes through PPARgamma activation. European journal of immunology, 2007, 37(6), 1642-1652.
7. Bluher M, Klemm T, Gerike T, Krankenberg H, Schuler G, Paschke R: Lack of association between peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-2 gene variants and the occurrence of coronary heart disease in patients with diabetes mellitus. Eur J Endocrinol/European Federation of Endocrine Societies, 2002, 146, 545-551.
8. Catalano M, Cortelazzo A, Santi R, Contino L, Demicheli M, Yilmaz Y, Zorzetto M, Campo I, Lanati N, Emanuele E. The Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene is associated with plasma levels of soluble RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts) and the presence of peripheral arterial disease. Clin Biochem, 2008, 41, 981-985.
9. Dallongeville J, Iribarren C, Ferrieres J, Lyon L, Evans A, Go A S, Arveiler D, Fortmann S P, Ducimetiere P, Hlatky M A, Amouyel P, Southwick A, Quertermous T, Meirhaeghe A. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma polymorphisms and coronary heart disease. PPAR Res, 2009, 543746.
10. Duan S. Z., Usher M. G., Mortensen R. M. PPARs: the vasculature, inflammation and hypertension. Current opinion in nephrology and hypertension, 2009, 18(2), 128-133.
11. Evangelisti L, Attanasio M, Lucarini L, Sofi F, Marcucci R, Giglioli C, Valente S, Gensini G, Abbate R, Pepe G: PPARgamma promoter polymorphisms and acute coronary syndrome. Atherosclerosis, 2009, 205, 186-191.
12. Huang L., Gu W. P., Li W., Wang N. N., Song X. M., Wang Y. Z., Peng Y. Q. Relationship between PPAR2 gene pro12ala polymorphism and cerebral infarction (Chinese). Practical Preventive Medicine, 2007, 14(2), 289- 291.
13. Jiang C., Ting A. T., Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. Nature, 1998, 391(6662), 82-86.
14. Jin Q., Shi G. Meta-Analysis of SNP-Environment Interaction with Heterogeneity. Human heredity, 2019, 84(3), 117-126.
15. Ley K., Laudanna C., Cybulsky M. I., Nourshargh, S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. Nature reviews. Immunology, 2007, 7(9), 678-689.
16. Li X., Zhang B. L., Zhang X. G., Su X. L. Correlation between PPARg2 gene Pro12Ala polymorphism and cerebral infarction in an Inner Mongolian Han Chinese population. Genetics and Molecular Research: GMR, 2016, 15(2),

- gmr.15027332.
17. Lin L., Chu H. Quantifying publication bias in meta-analysis. *Biometrics*, 2018, 74(3), 785–794.
 18. Lo C. K., Mertz D., Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC medical research methodology*, 2014, 14, 45.
 19. Masugi J., Tamori Y., Mori H., Koike T., Kasuga M. Inhibitory effect of a proline-to-alanine substitution at codon 12 of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 on thiazolidinedione-induced adipogenesis. *Biochemical and biophysical research communications*, 2000, 268(1), 178–182.
 20. Mirza A. Z., Althagafi I. I., Shamshad H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. *European journal of medicinal chemistry*, 2019, 166, 502–513.
 21. Moher D., Shamseer L., Clarke M., Ghersi D., Liberati A., Petticrew M., Shekelle P., Stewart L. A. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews*, 2015, 4(1), 1.
 22. Pischon T., Pai J. K., Manson J. E., Hu F. B., Rexrode K. M., Hunter D., Rimm E. B. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 P12A polymorphism and risk of coronary heart disease in US men and women. *Arterioscl Thromb Vas*, 2005, 25, 1654-1658.
 23. Pleskovic A., Santl Letonja M., Cokan Vujkovic A., Starcevic J. N., Petrovic D. Polymorphisms of the PPAR- γ (rs1801282) and Its Coactivator (rs8192673) Have a Minor Effect on Markers of Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *PPAR Res.* 2016, 4934251.
 24. Regieli J. J., Jukema J. W., Doevendans P. A., Zwinderman A. H., van der Graaf Y., Kastelein J. J., Grobbee D. E. PPAR gamma variant influences angiographic outcome and 10-year cardiovascular risk in male symptomatic coronary artery disease patients. *Diabetes care*, 2009, 32(5), 839–844.
 25. Ridker P.M., Cook N.R., Cheng S.. Alanine for proline substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 (PPARG2) gene and the risk of incident myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003, 23(5), 859-863.
 26. Sacks D., Baxter B., Campbell B., Carpenter J. S., Cognard C., Dippel D., Eesa M., Fischer U., Hausegger K., Hirsch J. A., Shazam Hussain M., Jansen O., Jayaraman M. V., Khalessi A. A., Kluck B. W., Lavine S., Meyers P. M., Ramee S., Rufenacht D. A., Vorwerk D. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society*, 2018, 13(6), 612–632.
 27. Shen D., Ha D.W. Relationship between PPAR γ 2 gene Pro12A la polymorphism and hypertension complicated with cerebral infarction in the elderly. *Chinese Journal of Gerontology* 2005, 25, 235–237.
 28. Staels B. PPARgamma and atherosclerosis. *Current medical research and opinion*, 2005, 21 Suppl 1, S13–S20.
 29. Stumvoll M., Häring H. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala polymorphism. *Diabetes*, 2002, 51(8), 2341–2347.
 30. Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nature reviews. Immunology*, 2010, 10(1), 36–46.
 31. Tobin M.D., Braund P.S., Burton P.R., Thompson J.R., Steeds R., Channer K., Cheng S., Lindpaintner K., Samani N.J. Genotypes and haplotypes predisposing to myocardial infarction: a multilocus case-control study. *Eur Heart J*, 2004, 25, 459–467.
 32. Tong Y., Cai L., Han S., Lu Q., Guan X., Ying X., Hou S., Zhan F., Cheng J.-Q., Liu J. Functional genetic variants of PPAR α 03B3; and PPAR α encoding peroxisome proliferator-activated receptors and susceptibility to ischemic stroke in Chinese Han population. *Cerebrovascular diseases*, 2016, 41(1-2), 96– 99.
 33. Vogel U., Segel S., Dethlefsen C., Tjonneland A., Saber A. T., Wallin H., Jensen M. K., Schmidt E. B., Andersen P. S., Overvad K. PPARgamma Pro12Ala polymorphism and risk of acute coronary syndrome in a prospective study of Danes. *BMC Med Genet*, 2009, 10, 52.
 34. Wang Y.-Z., Zhang H.-Y., Liu F., Li L., Deng S.-M., He Z.-Y. Association between PPARG genetic polymorphisms and ischemic stroke risk in a northern Chinese Han population: A case-control study. *Neural Regeneration Research*, 2019, 14(11), 1986– 1993.
 35. Wang, Y., Liu, C. Quantitative evaluation of common polymorphism (rs1801282) in the PPAR γ 2 gene and hypertension susceptibility. *Gene*, 2012, 502(2), 159–162.
 36. Youssef S.M., Mohamed N., Afef S., Khaldoun B.H., Fadoua N., Fadhel N.M., Naceur S.M. A Pro 12 Ala substitution in the PPARgamma2 polymorphism may decrease the number of diseased vessels and the severity of angiographic coronary artery. *Coronary Artery Dis*, 2013, 24, 347–351.
 37. Zafarmand M.H., van der Schouw Y.T., Grobbee D.E., de Leeuw P.W., Bots M.L. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 P12A polymorphism and risk of acute myocardial infarction, coronary heart disease and ischemic stroke: a case-cohort study and meta-analyses. *Vasc Health Risk Manag*, 2008, 4: 427–436.
 38. Zhang T., Xu C., Zhao R., Cao Z. Diagnostic Value of sST2 in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 2021, 8, 697837.

References

1. Shevchenko A. V., Prokofiev V. F., Korolev M. A., Omelchenko V. O., Konenkov V. I. Polymorphism of genes for endothelial dysfunction, coactivators of mitochondrial biogenesis and plasminogen-plasmin system in the development of cardiovascular complications in rheumatoid arthritis. *Scientific and practical rheumatology*, 2017, 56 (1), 55-59.
2. Abaj F., Sotoudeh G., Karimi E., Rafiee M., Koohdani F. Interaction between the dietary indices and PPAR- γ Pro12Ala gene variants on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *International journal of clinical practice*, 2021, 75(8), e14307.
3. AshokKumar M, Veera Subhashini NG, Kanthimathi S, SaiBabu R, Ramesh A, Cherian KM, Emmanuel C: Associations for lipoprotein lipase and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene and coronary artery disease in an Indian population. *Arch Med Res*, 2010, 41, 19-25 e11.
4. Aydogan HY, Kucukhuseyin O, Tekeli A, Isbir T: Associations of receptor for advanced glycation end products-374 T/A and Gly82 Ser and peroxisome proliferator-activated receptor gamma Pro12Ala polymorphisms in Turkish coronary artery disease patients. *Genet Test Mol Bioma*, 2012, 16, 134-137.
5. Bazina A., Sertic J., Mismas A., Lovric T., Poljakovic Z., Milicic D. PPARgamma and IL-6 - 174G>C gene variants in Croatian patients with ischemic stroke. *Gene*, 2015, 560(2), 200-204.
6. Berry A., Balard P., Coste A., Olagner D., Lagane C., Authier H., Benoit-Vical F., Lepert J. C., Séguéla J. P., Magnaval J. F., Chambon P., Metzger D., Desvergn B., Wahli W., Auwerx J., Pipy B. IL-13 induces expression of CD36 in human monocytes through PPARgamma activation. *European journal of immunology*, 2007, 37(6), 1642-1652.
7. Bluher M, Klemm T, Gerike T, Krankenberg H, Schuler G, Paschke R: Lack of association between peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-2 gene variants and the occurrence of coronary heart disease in patients with diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol/European Federation of Endocrine Societies*, 2002, 146, 545-551.
8. Catalano M, Cortelazzo A, Santi R, Contino L, Demicheli M, Yilmaz Y, Zorzetto M, Campo I, Lanati N, Emanuele E. The Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene is associated with plasma levels of soluble RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts) and the presence of peripheral arterial disease. *Clin Biochem*, 2008, 41, 981-985.
9. Dallongeville J, Iribarren C, Ferrieres J, Lyon L, Evans A, Go A S, Arveiler D, Fortmann S P, Ducimetiere P, Hlatky M A, Amouyel P, Southwick A, Quertermous T, Meirhaeghe A. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma polymorphisms and coronary heart disease. *PPAR Res*, 2009, 543746.
10. Duan S. Z., Usher M. G., Mortensen R. M. PPARs: the vasculature, inflammation and hypertension. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 2009, 18(2), 128-133.
11. Evangelisti L, Attanasio M, Lucarini L, Sofi F, Marcucci R, Giglioli C, Valente S, Gensini G, Abbate R, Pepe G: PPARgamma promoter polymorphisms and acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*, 2009, 205, 186-191.
12. Huang L., Gu W. P., Li W., Wang N. N., Song X. M., Wang Y. Z., Peng Y. Q. Relationship between PPAR γ 2 gene pro12ala polymorphism and cerebral infarction (Chinese). *Practical Preventive Medicine*, 2007, 14(2), 289- 291.
13. Jiang C., Ting A. T., Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*, 1998, 391(6662), 82-86.
14. Jin Q., Shi G. Meta-Analysis of SNP-Environment Interaction with Heterogeneity. *Human heredity*, 2019, 84(3), 117-126.
15. Ley K., Laudanna C., Cybulsky M. I., Nourshargh, S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nature reviews. Immunology*, 2007, 7(9), 678-689.
16. Li X., Zhang B. L., Zhang X. G., Su X. L. Correlation between PPAR γ 2 gene Pro12Ala polymorphism and cerebral infarction in an Inner Mongolian Han Chinese population. *Genetics and Molecular Research: GMR*, 2016, 15(2), gmr.15027332.
17. Lin L., Chu H. Quantifying publication bias in meta-analysis. *Biometrics*, 2018, 74(3), 785-794.
18. Lo C. K., Mertz D., Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC medical research methodology*, 2014, 14, 45.
19. Masugi J., Tamori Y., Mori H., Koike T., Kasuga M. Inhibitory effect of a proline-to-alanine substitution at codon 12 of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 on thiazolidinedione-induced adipogenesis. *Biochemical and biophysical research communications*, 2000, 268(1), 178-182.
20. Mirza A. Z., Althagafi I. I., Shamshad H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. *European journal of medicinal chemistry*, 2019, 166, 502-513.
21. Moher D., Shamseer L., Clarke M., Ghersi D., Liberati A., Petticrew M., Shekelle P., Stewart L. A. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews*, 2015, 4(1), 1.
22. Pischon T., Pai J. K., Manson J. E., Hu F. B., Rexrode K. M., Hunter D., Rimm E. B. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 P12A polymorphism and risk of coronary heart disease in US men and women. *Arterioscl Thromb Vas*, 2005, 25, 1654-1658.
23. Pleskovic A., Santl Letonja M., Cokan Vujkovic A., Starcevic J. N., Petrovic D. Polymorphisms of the PPAR- γ (rs1801282) and Its Coactivator (rs8192673) Have a Minor Effect on Markers of Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *PPAR Res*. 2016, 4934251.
24. Regieli J. J., Jukema J. W., Doevendans P. A., Zwinderman A. H., van der Graaf Y., Kastelein J. J., Grobbee D. E. PPAR gamma variant influences angiographic outcome and 10-year cardiovascular risk in male symptomatic coronary artery disease patients. *Diabetes care*, 2009, 32(5), 839-844.
25. Ridker P.M., Cook N.R., Cheng S.. Alanine for proline substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 (PPARG2) gene and the risk of incident myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003, 23(5),

- 859-863.
26. Sacks D., Baxter B., Campbell B., Carpenter J. S., Cognard C., Dippel D., Eesa M., Fischer U., Hausegger K., Hirsch J. A., Shazam Hussain M., Jansen O., Jayaraman M. V., Khalessi A. A., Kluck B. W., Lavine S., Meyers P. M., Ramee S., Rüfenacht D. A., Vorwerk D. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society*, 2018, 13(6), 612-632.
 27. Shen D., Ha D.W. Relationship between PPAR γ 2 gene Pro12A la polymorphism and hypertension complicated with cerebral infarction in the elderly. *Chinese Journal of Gerontology* 2005, 25, 235-237.
 28. Staels B. PPAR γ and atherosclerosis. *Current medical research and opinion*, 2005, 21 Suppl 1, S13-S20.
 29. Stumvoll M., Häring H. The peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 Pro12Ala polymorphism. *Diabetes*, 2002, 51(8), 2341-2347.
 30. Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nature reviews. Immunology*, 2010, 10(1), 36-46.
 31. Tobin M.D., Braund P.S., Burton P.R., Thompson J.R., Steeds R., Channer K., Cheng S., Lindpaintner K., Samani N.J. Genotypes and haplotypes predisposing to myocardial infarction: a multilocus case-control study. *Eur Heart J*, 2004, 25, 459-467.
 32. Tong Y., Cai L., Han S., Lu Q., Guan X., Ying X., Hou S., Zhan F., Cheng J.-Q., Liu J. Functional genetic variants of PPAR α 03B3; and PPAR α encoding peroxisome proliferator-activated receptors and susceptibility to ischemic stroke in Chinese Han population. *Cerebrovascular diseases*, 2016, 41(1-2), 96- 99.
 33. Vogel U., Segel S., Dethlefsen C., Tjonneland A., Saber A. T., Wallin H., Jensen M. K., Schmidt E. B., Andersen P. S., Overvad K. PPAR γ Pro12Ala polymorphism and risk of acute coronary syndrome in a prospective study of Danes. *BMC Med Genet*, 2009, 10, 52.
 34. Wang Y.-Z., Zhang H.-Y., Liu F., Li L., Deng S.-M., He Z.-Y. Association between PPARG genetic polymorphisms and ischemic stroke risk in a northern Chinese Han population: A case-control study. *Neural Regeneration Research*, 2019, 14(11), 1986- 1993.
 35. Wang, Y., Liu, C. Quantitative evaluation of common polymorphism (rs1801282) in the PPAR γ 2 gene and hypertension susceptibility. *Gene*, 2012, 502(2), 159-162.
 36. Youssef S.M., Mohamed N., Afef S., Khaldoun B.H., Fadoua N., Fadhel N.M., Naceur S.M. A Pro 12 Ala substitution in the PPAR γ 2 polymorphism may decrease the number of diseased vessels and the severity of angiographic coronary artery. *Coronary Artery Dis*, 2013, 24, 347-351.
 37. Zafarmand M.H., van der Schouw Y.T., Grobbee D.E., de Leeuw P.W., Bots M.L. Peroxisome proliferator-activated receptor γ -2 P12A polymorphism and risk of acute myocardial infarction, coronary heart disease and ischemic stroke: a case-cohort study and meta-analyses. *Vasc Health Risk Manag*, 2008, 4: 427-436.
 38. Zhang T., Xu C., Zhao R., Cao Z. Diagnostic Value of sST2 in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 2021, 8, 697837.