



Связь полиморфизма rs8192678 C/T гена *PPARGC1A* с развитием метаболически ассоциированной жировой болезни печени у детей с ожирением, проживающих в Московском регионе

Бевз А. С.^{1,2}, Бокова Т. А.^{1,2}, Дрибноходова О. П.³, Корчагин В. И.³, Миронов К. О.³

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», (ул. Щепкина, д. 61/2, г. Москва, 129110, Россия)

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Островитянова, д. 1а, Москва, 117997, Россия)

³ Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, (ул. Новогиреевская, д. 3А, Москва, 111123, Россия).

Для цитирования: Бевз А. С., Бокова Т. А., Дрибноходова О. П., Корчагин В. И., Миронов К. О. Связь полиморфизма rs8192678 c/t гена *ppargc1a* с развитием метаболически ассоциированной жировой болезни печени у детей с ожирением, проживающих в московском регионе. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; 226 (6): 14–19. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-14-19

✉ Для переписки:

Бокова Татьяна Алексеевна
bta2304@mail.ru

Бевз Анна Сергеевна, младший научный сотрудник отделения педиатрии; ассистент кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей

Бокова Татьяна Алексеевна, д. м. н., доцент, ведущий научный сотрудник, руководитель педиатрического отделения; профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО ИНОПР

Дрибноходова Ольга Павловна, к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярных методов изучения генетических полиморфизмов

Корчагин Виталий Иванович, к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярных методов изучения генетических полиморфизмов

Миронов Константин Олегович, д. м. н., заведующий лабораторией молекулярных методов изучения генетических полиморфизмов

Резюме

EDN: ZELGOA



За последние 30 лет заболеваемость детским ожирением выросла в четыре раза. Возросла и частота диагностики метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП), генез которой носит мультифакторный характер. Многочисленные исследования подтверждают значительный генетический вклад в развитие и тяжесть течения МАЗБП.

Цель исследования: установить распределение аллелей и генотипов полиморфизма rs8192678 C/T гена *PPARGC1A* и его связь с развитием МАЗБП у детей с ожирением, проживающих в Московском регионе.

Материалы и методы: В исследование включено 87 детей с экзогенно-конституциональным ожирением. Выделены две группы: I группа — дети с ожирением без МАЗБП (n = 43), II группа — дети с ожирением и МАЗБП (n = 44). Исследовали ассоциацию генотипов с риском развития МАЗБП в различных генетических моделях.

Результаты: 43 (49,4%) ребенка имели генотипы, содержащие аллель Т: 4 (4,6%) — гомозиготный генотип ТТ, 39 (44,8%) — гетерозиготный генотип СТ. Генотип СС выявлен у 44 (50,6%) детей. Частота аллеля С составила 73%. Риск развития МАЗБП у носителей аллеля Т в два раза больше, чем у носителей аллеля С (ОШ = 2,08 (95% ДИ: 1,05–4,24), p = 0,041).

Заключение: полиморфизм rs8192678 повышает риск развития МАЗБП уже в детском возрасте, а при гомозиготном генотипе ТТ этот риск увеличивается в два раза. Изучение генетического вклада в развитие МАЗБП позволит комплексно подходить к оценке индивидуальных рисков каждого пациента.

Ключевые слова: ожирение, дети, МАЖБП, полиморфизм, генотип, ген *PPARGC1A*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

В работе использованы наборы реагентов и реактивы «АмплиСенс®» производства ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-14-19>

Association between rs8192678 C/T polymorphism of the *PPARGC1A* gene and metabolically associated fatty liver disease in obese children living in the Moscow region

A. S. Bevz^{1,2}, T. A. Bokova^{1,2}, O. P. Dribnokhodova³, V. I. Korchagin³, K. O. Mironov³

¹ Moscow Regional Research Clinical Institute named after. M. F. Vladimirsky, (61/2, Shepkina str., Moscow, 129110, Russia)

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, (1, Ostrovitianova str. Moscow, 117997, Russia)

³ Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, (3a, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia)

For citation: Bevz A. S., Bokova T. A., Dribnokhodova O. P., Korchagin V. I., Mironov K. O. Association between rs8192678 C/T polymorphism of the *PPARGC1A* gene and metabolically associated fatty liver disease in obese children living in the Moscow region. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; 226 (6): 14–19. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-14-19

✉ **Corresponding author:**

Tatiana A. Bokova
bta2304@mail.ru

Anna S. Bevz, junior researcher at the Department of Pediatrics; assistant of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children; ORCID: 0000-0002-4954-4872

Tatyana A. Bokova, Doctor of Medical Sciences, Head of the Pediatric Department, Professor of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children; ORCID: 0000-0001-6428-7424

Olga P. Dribnokhodova, PhD, Senior researcher of the Laboratory of molecular methods for genetic polymorphisms research of the Central Research Institute of Epidemiology; ORCID: 0000-0003-4918-4907

Vitaly I. Korchagin, PhD Senior researcher of the Laboratory of molecular methods for genetic polymorphisms research of the Central Research Institute of Epidemiology; ORCID: 0000-0003-2264-6294

Konstantin O. Mironov, MD, PhD, DSc, Head of the Laboratory of molecular methods for genetic polymorphisms research of the Central Research Institute of Epidemiology; ORCID: 0000-0001-8207-9215

Summary

Over the past 30 years, the incidence of childhood obesity has quadrupled, leading to a rise in metabolically associated fatty liver disease (MAFLD), which has multifactorial genesis. Numerous studies highlight a significant genetic contribution to the development and severity of MAFLD.

Purpose of the study. To determine the distribution of alleles and genotypes of the rs8192678 C/T polymorphism of the *PPARGC1A* gene and its relationship with the development of MAFLD in obese children living in the Moscow region.

Materials and methods. The study included 87 children with exogenous constitutional obesity. The children were divided into two groups: group I — obesity without MAFLD (n = 43), group II — obesity with MAFLD (n = 44). The association of genotypes with the risk of developing MAFLD was studied in various genetic models.

Results. 43 (49.4%) children had genotypes containing the T allele: 4 (4.6%) — homozygous TT genotype, 39 (44.8%) — heterozygous CT genotype. The CC genotype was detected in 44 (50.6%) children. The frequency of allele C was 73%. Carriers of the T allele have almost twice the risk of developing MAFLD than carriers of the C allele (OR = 2.08 (95% CI: 1.05–4.24), p = 0.041).

Conclusion. The rs8192678 polymorphism increases the risk of developing MAFLD already in childhood, and with the homozygous TT genotype, this risk more than doubles. Studying the genetic contribution to the development of MAFLD enables a comprehensive approach to assessing individual risks of each patient.

Key words: obesity, children, MAFLD, polymorphism, genotype, *PPARGC1A* gene

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

AmpliSens® reagent kits and reagents produced by the Federal Budget Institution of Science “Central Research Institute for Epidemiology” of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing were used.

Введение

Вызывает опасение неуклонный рост ожирения, как среди взрослого, так и детского населения. С 1990 года заболеваемость детским ожирением выросла в четыре раза [1]. В Российской Федерации за последние 25 лет распространенность ожирения среди детей от раннего до среднего школьного возраста увеличилась в 4 раза, а среди подростков — в 6 раз. Отмечается возрастная и региональная неоднородность распространенности ожирения: наибольшая доля детей с ожирением в возрасте до 14 лет зарегистрирована в Калужской области (37%), а подростков — в Еврейской автономной области (14%) [2]. Вместе с тем, увеличивается и частота диагностики тесно ассоциированных с ожирением заболеваний: сахарного диабета 2 типа (СД2) и других нарушений углеводного обмена, сердечно-сосудистых заболеваний, а также неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [3–6]. Среди неинфекционных заболеваний печени НАЖБП является наиболее распространенной. По нашим собственным данным НАЖБП выявляется у 51% детей с ожирением, а при наличии метаболического синдрома частота её диагностики составляет 70% [6].

Накопленные за последние десятилетия данные свидетельствуют о преимущественном вкладе системной метаболической дисфункции в этиопатогенез НАЖБП. Результатами проведенного в 2020 году международного консенсуса стали введение нового термина «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЖБП) и изменение критериев диагностики. Диагноз МАЖБП правомочен при доказанном стеатозе печени и наличии избыточной массы тела или ожирении, СД 2 типа или двух и более признаков метаболических нарушений [7].

МАЖБП, как и в целом НАЖБП, относится к заболеваниям, генез которых носит мультифакторный характер. Множество факторов влияет на фенотипические особенности заболевания: генетические и эпигенетические, возраст, пол, этническая

принадлежность, пищевые привычки, состояние гормонального статуса, качественный и количественный состав микробиоты и пр. Большая роль в предрасположенности к МАЖБП, её прогрессировании и тяжести осложнений отводится генетическим факторам. Наиболее изучены однонуклеотидные полиморфизмы генов (например, *PNPLA3*, *APOC3*, *TM6SF2*), которые вовлечены в метаболизм жиров и углеводов, сигнальные пути инсулина, митохондриальные процессы, развитие воспаления, окислительного стресса [8]. Изучение вклада генетических факторов по отдельности и в совокупности представляет интерес в рамках персонализированного подхода к определению рисков, прогнозированию течения МАЖБП, её профилактике и лечению. Одним из таких генов является *PPARGC1A* (*PGC-1α*) — 1-α-коактиватор гамма-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом. *PGC-1α* участвует в митохондриальном биогенезе, утилизации глюкозы, регуляции липидного обмена, глюконеогенезе, передаче сигналов инсулина и термогенезе [9]. Ген *PPARGC1A* рассматривается как ген-кандидат развития ожирения, метаболического синдрома и СД 2 типа. Однако, имеющиеся данные противоречивы. Так, проведенный Du F. и соав. метаанализ показал связь полиморфизма rs8192678 гена *PPARGC1A* с предрасположенностью к СД2 [10], а Zhang Y и соав. не обнаружили достоверных ассоциаций между полиморфизмом rs8192678 и ожирением, углеводными нарушениями и дислипидемией. Однако представляют интерес результаты анализа в стратифицированных по полу, возрасту и этнической принадлежности подгруппах: обнаружены значимые ассоциации с показателями углеводного обмена и уровнем ЛПНП [11]. Исследование в китайской популяции показало связь rs8192678-Т с развитием фиброза, тяжестью гистологической картины и развитием неалкогольного стеатогепатита независимо от наличия ожирения [12].

Цель исследования

Установить распределение аллелей и генотипов полиморфизма rs8192678 C/T гена *PPARGC1A* и его

связь с развитием МАЖБП у детей с ожирением, проживающих в Московском регионе.

Материал и методы

Обследовано 87 детей от 5 до 17 лет (средний возраст $13 \pm 2,5$ лет) с экзогенно-конституциональным ожирением ($\text{SDS IMT} \geq +2,0$, AnthroPlus, ВОЗ), ранее не получавших лечения по основному заболеванию. Дети были разделены на две группы: I группа — дети с ожирением без МАЖБП ($n = 43$), II группа — дети с ожирением и с МАЖБП ($n = 44$). МАЖБП диагностировалась с использованием ультразвуковых критериев стеатоза (увеличение размеров печени, неоднородность паренхимы, ослабление ультразвукового сигнала в дистальных отделах, обеднение сосудистого рисунка) [13], результатов биохимического исследования (уровень АЛТ и АСТ) и эластометрии печени. В исследование не включались дети

с моногенными, синдромальными и другими формами вторичного ожирения; признаками острого инфекционного заболевания и/или обострения хронического заболевания за месяц до и на момент исследования. У всех законных представителей пациентов было получено согласие на исследование, одобренное локальным этическим комитетом в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) и биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.)

Для генотипирования использовали образцы геномной ДНК человека, выделенной из венозной крови с помощью набора «РИБО-преп» (ФБУН

Центральный НИИ Эпидемиологии, Россия). Генотипирование образцов проводили методом ПЦР в режиме реального времени с конформационно-блокированными (LNA) зондами. При создании и апробации методики, а также для верификации результатов с помощью пиросеквенирования проводилось определение нуклеотидных последовательностей фрагментов ДНК, содержащих исследуемый полиморфизм [14]. Предобработку данных и формирование таблиц проводили в Microsoft Excel. Статистический анализ распределения частот аллелей и генотипов в выборках и оценку их ассоциаций проводили в среде R с расчетом критерия χ^2 Пирсона

и точного теста Фишера [15]. Для поиска ассоциации использовали пакет SNPassoc [16] с подсчетом отношения шансов (ОШ) и определением доверительных интервалов (ДИ 95%), при отсутствии одной из гомозигот — EpiTools [17]. Статистически достоверными считались результаты при значении $p < 0,05$. Исследование проводилось в рамках соглашения о научно-исследовательском сотрудничестве № 021/2023-НТС от 07.09.2023 г. «Изучение генетических полиморфизмов, определяющих особенности метаболических нарушений, развития физических способностей и переносимость физических нагрузок».

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования полиморфизма rs8192678 C/T гена *PPARGC1A* установлено, что из общей выборки (87 детей) 43 (49,4%) ребенка имели генотипы, содержащие аллель Т: 4 (4,6%) — гомозиготный генотип ТТ, 39 (44,8%) — гетерозиготный генотип СТ. Генотип СС выявлен у 44 (50,6%) детей. Частота аллеля С составила 73%. В I группе гетерозиготный генотип СТ выявлен у 17 (39,5%) детей, гомозиготы ТТ не выявлены. Генотип СС имели 26 (60,5%) детей, а частота аллеля С составила 80,2%. Во II группе генотипы, содержащие аллель Т, выявлены у 26 (59,1%) детей: у 4 (9,1%) детей — гомозиготный генотип ТТ, у 22 (50%) — гетерозиготный генотип СТ. Генотип СС имели 18 (40,9%) детей. Частота аллеля С составила 65,9%. Анализ соотношения аллелей в группах показал, что носители аллеля Т имеют практически в два раза больший риск развития МАЖБП, чем носители аллеля С (ОШ = 2,08 (95% ДИ: 1,05–4,24), $p = 0,041$). Получены статистически значимые результаты по ассоциации редкого аллеля с риском развития МАЖБП в аддитивной модели: у носителей гомозиготы по редкому аллелю увеличивается риск формирования МАЖБП в два раза в сравнении

с носителями одного аллеля Т (log-аддитивная модель, $p = 0,042$) (Табл. 1). Чаше всего МАЖБП, как и НАЖБП в целом, протекает бессимптомно либо имеет неспецифические клинические проявления, в связи с чем диагностируется несвоевременно. Реализация МАЖБП и отсутствие лечения в детском возрасте увеличивает риски развития фиброза, а затем и цирроза в трудоспособном возрасте, снижения качества жизни, что может приводить к необходимости трансплантации печени, снижению продолжительности жизни. Как показывают ряд исследований, однонуклеотидный полиморфизм rs8192678 гена *PPARGC1A* ассоциирован с развитием фиброза и неблагоприятной гистологической картиной печени [12]. Однако этот полиморфизм изучался во взрослой популяции. Результаты нашей работы не противоречат данным других исследователей и дополняют их представлением об имеющихся рисках реализации МАЖБП в детском возрасте. Так же имеются сведения об ассоциации другого полиморфизма этого же гена (rs2290602) с развитием МАЖБП и стеатогепатита, что демонстрирует связь между генетическими вариантами *PPARGC1A* и МАЖБП [18].

Таблица 1
Значение отношения шансов (ОШ) для однонуклеотидного полиморфизма rs8192678 у детей с ожирением и МАЖБП

Table 1
The value of the odds ratio (OR) for single nucleotide polymorphism rs8192678 in obese children and MAFLD

Генотип	I группа, n = 43	II группа, n = 44	ОШ, 95% ДИ	p
Кодоминантная модель				
CC	26	18	1,00	0,19
CT	17	22	1,87 (0,78–4,47)	
TT	0	4	-	
Доминантная модель				
CC	26	18	1,00	0,06725
CT-TT	17	26	2,21 (0,94–5,21)	
Рецессивная модель				
CC–CT	43	40	1,00	0,1164
TT	0	4	4,20 (0,50–185,23)	
Сверхдоминантная модель				
CC-TT	26	22	1,00	0,3259
CT	17	22	1,53 (0,65–3,58)	
log-аддитивная модель				
0,1,2	43	44	2,42 (1,12–5,24)	0,04215*

Примечание: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, p — значимость различий между группами, * — статистически значимые различия.

Заключение

Доказана ассоциация полиморфизма rs8192678 с риском формирования МАЖБП у детей с ожирением, проживающих в Московском регионе. Результаты данного исследования указывают на то, что полиморфизм rs8192678 повышает риск развития МАЖБП уже в детском возрасте, а при гомозиготном генотипе ТТ этот риск увеличивается в два раза.

Генетическое тестирование полиморфизма rs8192678 может быть использовано в комплексном обследовании детей с ожирением в рамках

Информация о финансировании

Разработка молекулярно-биологических методик и определение аллелей однонуклеотидных полиморфизмов выполнялись в рамках темы НИОКР

Financial support

The genetic polymorphism detection was carried out under the R&D topic of the state assignment "Study of

персонализированного подхода к диагностике и коррекции обменных нарушений при оказании медицинской помощи детскому населению региона.

Изучение генетического вклада в развитие МАЖБП позволит комплексно подходить к оценке индивидуальных рисков каждого пациента.

С целью более точной оценки влияния rs8192678 на развитие МАЖБП у детей и возможности распространения полученных результатов на другие регионы необходимо продолжение работы по проведению популяционных исследований в различных группах.

государственного задания «Изучение генетической предрасположенности к мультифакторным заболеваниям» (рег. № АААА-А21-121011890130-7).

genetic predisposition to multifactorial diseases" (reg. No АААА-А21-121011890130-7).

Литература | References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024;403(10431):1027–1050. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2.
2. Savina A. A., Feiginova S. I. Obesity prevalence in population of Russian Federation: before COVID-19 pandemic. *Social'nye aspekty zdorov'a naselenia* [serial online] 2022;68(5):4. (in Russ.) Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1414/30/lang, ru/>. Accessed: 05.05.2024. doi: 10.21045/2071-5021-2022-68-5-4.
3. Савина А. А., Фейгинова С. И. Распространенность ожирения среди населения Российской Федерации: период до пандемии COVID-19. *Социальные аспекты здоровья населения* [сетевое издание] 2022;68(5):4. Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1414/30/lang, ru/>. DOI:10.21045/2071-5021-2022-68-5-4.
4. Dedov I. I., Shestakova M. V., Peterkova V. A. et al. Diabetes mellitus in children and adolescents according to the Federal diabetes registry in the Russian Federation: dynamics of major epidemiological characteristics for 2013–2016. *Diabetes mellitus*. 2017;20(6):392–402. (In Russ.) doi: 10.14341/DM9460.
5. Дедов И. И., Шестакова М. В., Петеркова В. А. и соавт. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. *Сахарный диабет*. 2017;20(6):392–402. doi: 10.14341/DM9460.
6. Mitra S., De A., Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:16. doi: 10.21037/tgh.2019.09.08.
7. Drozd D., Alvarez-Pitti J., Wójcik M. et al. Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients*. 2021;13(11):4176. doi: 10.3390/nu13114176.
8. Bokova T. A. Non-alcoholic fatty liver disease in children: relationship with the main components of metabolic syndrome in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(1):15–20. (In Russ.) doi: 10.3114/61682-8658-ecg-173-1-15-20.
9. Бокова Т. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и основные компоненты метаболического синдрома у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(1):15–20. doi: 10.31146/61682-8658-ecg-173-1-15-20.
10. Eslam M., Newsome P. N., Sarin S. K. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202–209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
11. Maev I. V., Andreev D. N., Kucheryavyy Yu. A. Metabolically associated fatty liver disease — a disease of the 21st century. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):15–22. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2022.5.201532.
12. Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени — заболевание XXI века. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):325–332. doi: 10.26442/20751753.2022.5.201532.
13. Fernandez-Marcos P. J., Auwerx J. Regulation of PGC-1 α , a nodal regulator of mitochondrial biogenesis. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(4):884S–90. doi: 10.3945/ajcn.110.001917.
14. Du F., Yang K. J., Piao L. S. Correlation Between PPARGC1A Gene Rs8192678 G>A Polymorphism and Susceptibility To Type-2 Diabetes. *Open Life Sci*. 2019;14:43–52. doi: 10.1515/biol-2019-0006.
15. Zhang Y., Li S., Nie H. et al. The rs17782313 polymorphism near MC4R gene confers a high risk of obesity and hyperglycemia, while PGC1 α rs8192678 polymorphism is weakly correlated with glucometabolic disorder: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1210455. doi: 10.3389/fendo.2023.1210455.
16. Zhang R. N., Shen F., Pan Q. et al. PPARGC1A rs8192678 G > A polymorphism affects the severity of hepatic histological features and nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2021;27(25):3863–3876. doi: 10.3748/wjg.v27.i25.3863.
17. Peterkova V. A., Bezlepikina O. B., Bolotova N. V. et al. Clinical guidelines «Obesity in children». *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):67–83. (In Russ.) doi: 10.14341/probl12802.

- Петеркова В. А., Безлепкина О. Б., Болотова Н. В. и соавт. Клинические рекомендации «Ожирение у детей». *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(5):67–83. doi: 10.14341/probl12802.
14. Dribnokhodova O. P., Mironov K. O., Korchagin V. I. et al. Characterization of 48 Polymorphic Loci as Potential Markers for the Risk of Ischemic Stroke. *Russian Journal of Genetics*. 2017;53(6):698–702. (In Russ.) doi: 10.7868/S0016675817060042.
Дрибноходова О. П., Миронов К. О., Корчагин В. И. и соавт. Характеристика 48 полиморфных локусов — потенциальных маркеров риска развития ишемического инсульта. *Генетика*. 2017;53(6): 698–702. doi: 10.7868/S0016675817060042.
15. Mironov K. O., Dunaeva E. A., Dribnokhodova O. P., Shipulin G. A. Opyt ispol'zovaniya sistem geneticheskogo analiza na osnove tekhnologii pirosekvenirovaniya. *Spravochnik zaveduyushchego KDL*. 2016;(5):33–43. (In Russ.)
Миронов К. О., Дунаева Е. А., Дрибноходова О. П., Шипулин Г. А. Опыт использования систем генетического анализа на основе технологии пиросеквенирования. *Справочник заведующего КДЛ*. 2016;(5): 33–43.
16. The R Project for Statistical Computing. Available at: URL: <https://www.R-project.org/> Accessed: 05.05.2024.
17. Aragon T. J., Wollschlaeger D., Omidpanah A. EpiTools: Epidemiology Tools [R package epiTools version 0.5–10.1] (Electronic resource.) Available at: <https://cran.r-project.org/package=epitools> Accessed: 05.05.2024.
18. Yoneda M., Hotta K., Nozaki Y. et al. Association between PPARGC1A polymorphisms and the occurrence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *BMC Gastroenterol*. 2008;8:27. doi: 10.1186/1471-230X-8-27.