

9. MicroRNAs, the Link Between Dengue Virus and the Host Genome / Y. Su, T.Lin, C. Liu [et al.] // Front. Microbiol. – 2021. – Vol. 12. – 714409. Doi:10.3389/fmicb.2021.714409

10. Molecular Diagnosis of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Caused by Puumala Virus / N. Lagerqvist, Å. Hagström, M. Lundahl [et al.] // J Clin Microbiol. – 2016. – Vol.54 (5).

– P.1335-1339. Doi: 10.1128/JCM.00113-16.

11. RNA-Seq revealed a circular RNA-microRNA-mRNA regulatory network in Hantaan virus infection / S. Lu, N. Zhu, W. Guo [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2020. – Mar 13;10:97

12. TBK1 recruitment to STING activates both IRF3 and NF-kappaB that mediate immune defense against tumors and viral infections /

S. Yum, M. Li, Y. Fang [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 2021. – Vol. 6. – P.118 - 132. Doi: 10.1073/pnas.2100225118.

13. The long noncoding RNA NEAT1 exerts antihantaviral effects by acting as positive feedback for RIG-I signaling / H. Ma, P. Han, W. Ye [et al.] // Journal of Virology. – 2017. – Vol. 91. – №. 9. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.02250-16>.

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.02

УДК 575.176

Н.И. Павлова, А.А. Бочуров, В.А. Алексеев, Х.А. Куртанов

ПОЛИМОРФИЗМЫ RS738409 И RS2294918 ГЕНА *PNPLA3* В ПОПУЛЯЦИИ ЯКУТОВ

В статье представлена частота полиморфных вариантов гена *PNPLA3* (rs2294918 и rs738409) у якутов, проживающих на территории Республики Саха (Якутия).

В исследованной нами выборке якутов чаще встречались два диплотипа: [GG][GG] и [CG][GG]. Эти диплотипы несут мутантный аллель G (rs738409) и не несут аллель A (rs2294918), который имеет ослабляющий эффект на 148M, что в свою очередь способствует накоплению триглицеридов в гепатоцитах. Полученные данные о частоте маркеров rs738409 и rs2294918 гена *PNPLA3* могут быть использованы в диагностике подверженности неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита для исследования генетических механизмов адаптации человека к холоду, а также формирования групп риска по данным заболеваниям.

Ключевые слова: ген, полиморфизм, НАЖБП, *PNPLA3*, печень.

The article presents the frequency of polymorphic variants of the *PNPLA3* gene (rs2294918 and rs738409) in Yakuts (n=150) living in the Republic of Sakha (Yakutia).

In the studied sample of Yakuts, two diplotypes [GG][GG] and [CG][GG] are more common. These diplotypes carry the mutant allele G (rs738409) and do not carry the A allele (rs2294918), which has weakening effect on 148M, which in turn promotes the accumulation of triglycerides in hepatocytes. The data obtained on frequencies of the markers rs738409 and rs2294918 of the *PNPLA3* gene can be used in the diagnosis of susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) to study the genetic mechanisms of human adaptation to cold, as well as the formation of risk groups for these diseases.

Keywords: gene, polymorphism, NAFLD, *PNPLA3*, liver

Введение. Якутия является самым холодным регионом России, территория ее находится в зоне вечной мерзлоты. Организм коренных жителей приспособился к проживанию в суровых климатических условиях [4]. Но в современном мире люди живут в теплых домах, обеспечены теплой одеждой, тем самым подвергаются минимальному влиянию холода на организм. Кроме изменения влияния температуры на организм коренного населения, с развитием сельского хозяйства и дорожных сообщений, изменился и рацион. Всего несколько поколений назад основу рациона составляли в основном белковые и липидные продукты (мясо, рыба, молочные продукты), в современных же условиях основу рациона составляют

углеводные продукты (картофель, макаронные и мучные изделия, рис, гречка и т.д.). Если до недавнего времени у коренного населения традиционная пища с высоким содержанием жиров считалась полезной для организма, в частности для поддержания тепла, то на данный момент эта пища стала основным источником различных метаболических заболеваний, в число которых входят сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и др. [5].

НАЖБП характеризуется изменением тканей печени из-за избыточного отложения жировых капель в гепатоцитах. Если до индустриализации и применения современных подходов к поддержанию тепла в организме этот накапливаемый жир под воздействием холода преобразовывался в энергию для выработки тепла, то на данный момент он приводит к различным патологическим изменениям в печени.

Многие зарубежные и отечественные исследователи указывают, что полиморфизм rs738409 гена *PNPLA3* является основным детерминантом печеночного жира и влияет на развитие и прогрессирование НАЖБП [1, 7]. Вариант G (rs738409) гена *PNPLA3* приводит к накоплению триглицеридов в

гепатоцитах. Полиморфизм rs2294918 гена *PNPLA3* снижает экспрессию белка *PNPLA3*, уменьшая влияние варианта G (rs738409) на предрасположенность к стеатозу и повреждению печени [8].

Нами ранее обнаружена высокая частота аллеля G (rs738409) гена *PNPLA3* в якутской популяции (73 %) [3]. Механизм адаптации к холоду, такой как накопление жира в печени, вероятно, оставил свой след в генофонде якутов, в частности в генах, оказывающих свое влияние на метаболизм. В связи с этим **целью** нашего исследования было изучение распределения частоты аллелей, генотипов, гаплотипов и диплотипов полиморфных вариантов гена *PNPLA3* (rs2294918 и rs738409) у якутов.

Материалы и методы исследования. Генотипирование полиморфизмов rs2294918 и rs738409 гена *PNPLA3* было проведено в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП). Для исследования использованы образцы ДНК 150 здоровых добровольцев из коллекции биоматериала ЯНЦ КМП с использованием УНУ «Геном Якутии»

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с.– руковод. лаб., solnishko_84@inbox.ru, **БОЧУРОВ Алексей Алексеевич** – м.н.с., binbaher@mail.ru, **АЛЕКСЕЕВ Владислав Амирович** – м.н.с. Арктического медицинского центра, vldslvalexseev@gmail.com, **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – с.н.с. ИБПК СО РАН – обособленное подразделение ФГБУН ФИЦ ЯНЦ СО РАН, hariton_kurtanov@mail.ru.

(рег.№ USU_507512). Все участники исследования по этнической принадлежности были якутами и проживали на территории РС(Я). Для сравнения были использованы данные проекта «1000 Genomes» [9]. Исследование проводили с письменного согласия участников. Протокол исследования утвержден локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП.

Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови проводилось с помощью коммерческого набора для выделения нуклеиновых кислот из цельной венозной крови фирмы ООО «Excell Biotech» (г. Якутск, Россия). Подбор праймеров производили с помощью инструмента для создания праймеров, разработанного Национальным центром биотехнологической информации (NCBI), Primer-BLAST. Сиквенс исследуемого участка для матрицы подбора праймеров и проверка специфичности праймеров были взяты из базы данных UCSC Genome Browser (GRCh38/hg38). Синтез праймеров был произведен ООО Lumiprobe RUS Ltd, в г. Москва. Реакционная смесь для ПЦР содержала: праймер прямой и обратный по 10 пикомоль/мкл (1 мкл); Dream Taq PCR мастер микс - 12,5 мкл; деионизированной воды 9,5 мкл и ДНК в количестве 100 мкг/мл – 1 мкл. Общий объем реакционной смеси для амплификации составил 25 мкл. Смесь для ПДРФ объемом 20 мкл состояла из: амплификата - 7 мкл, деионизированной воды - 10,9 мкл, рестрикционного буфера - 2 мкл, для полиморфизма

rs738409 эндонуклеаза рестрикции BstF5 I (2 е.а.), а для полиморфизма rs2294918 – Aма87I (2 е.а.).

Детекция ПЦР и ПДРФ продуктов проводилась с помощью горизонтального электрофореза в пластине 4%-ного агарозного геля с добавлением бромистого этидия – специфического интеркалирующего флуоресцентного ДНК (РНК)-красителя с использованием стандартного трис-ацетатного буфера при напряжении поля ~20 В/см в течение 30 мин. Соответствие распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга и сравнение частоты аллельных вариантов/генотипов проводили с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат). Частота гаплотипов определялась с помощью EM-алгоритма. Неравновесие по сцеплению (LD) между парами SNP рассчитывалось с помощью предложенного Левонтином коэффициента D' и коэффициента r^2 Пирсона. Блоки неравновесия по сцеплению определялись с помощью алгоритма «Solid spine LD» ($D' > 0,75$).

Для оценки гаплотипов и частоты *PNPLA3* на основе данных генотипирования и тестирования ассоциации между аллелями и гаплотипами гена *PNPLA3* использовали программное обеспечение Haploview (v4.2) [10].

Результаты и обсуждение. Ген *PNPLA3* в якутской популяции по полиморфизму rs738409 характеризуется высокой частотой рискового аллеля G (72%). Из данных проекта «1000 Genomes» [9] следует, что с вы-

сокой частотой аллель G встречается в популяциях Центральной и Южной Америки (перуанцы – 71,8%, мексиканцы – 55,5, колумбийцы – 41%). У европейцев частота аллеля G составляет в среднем 22,6%. Среди азиатов отмечается высокая частота аллеля G у японцев (41,8%). Обладателями же самой низкой частоты аллеля G являются африканцы – в среднем 11,8%. В популяционной выборке якутов для rs738409 вследствие смещения генотипов в сторону гомозиготного генотипа GG выявлено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга, что, возможно, является доказательством накопления данного генотипа как адаптационного механизма к холодному климату (табл. 1).

Анализ распределения частоты генотипов полиморфизма rs2294918 по данным проекта «1000 Genomes» [9] показал, что с высокой частотой аллель G встречается во всех популяциях в мире. Так, в исследованной выборке якутов он составил 89,3%; в популяциях африканцев в среднем составляет 91,3%; восточных азиатов (китайцы, японцы и вьетнамцы) – 81,8%; в популяциях Центральной и Южной Америки (колумбийцы, мексиканцы, перуанцы и пуэрториканцы) – 78,8%, у европейцев (финны, британцы, иберийцы, тосканцы и жители штата Юта северного и западно-европейского происхождения) – 62,9%; у южных азиатов (индийцы и пакистанцы) – 77,2%. По полиморфизму rs2294918 гена *PNPLA3*, подавляющего негативное

Таблица 1

Частота вариантов аллелей и миссенс-мутаций гена *PNPLA3* в якутской популяции и в популяциях проекта «1000 геномов»

Регион	Популяция	SNP	Мутация	ЧМА	Но	Не	p
1	2	3	4	5	6	7	8
Россия	YKT (n=150)	rs738409	G (148M)	0,720 (G)	0,293	0,403	0,0019
		rs2294918	A (434K)	0,107 (A)	0,173	0,191	0,4386
Африка	AFR (n=661)	rs738409	G (148M)	0,118 (G)	0,188	0,208	0,0244
		rs2294918	A (434K)	0,104 (A)	0,174	0,186	0,1581
	ACB (n=96)	rs738409	G (148M)	0,13 (G)	0,219	0,227	0,9781
		rs2294918	A (434K)	0,13 (A)	0,219	0,227	0,9781
	ASW (n=61)	rs738409	G (148M)	0,172 (G)	0,213	0,285	0,1216
		rs2294918	A (434K)	0,115 (A)	0,164	0,203	0,3196
	ESN (n=99)	rs738409	G (148M)	0,126 (G)	0,192	0,221	0,3542
		rs2294918	A (434K)	0,056 (A)	0,111	0,105	1,0
	GWD (n=113)	rs738409	G (148M)	0,106 (G)	0,177	0,19	0,7074
		rs2294918	A (434K)	0,124 (A)	0,195	0,217	0,4458
	LWK (n=99)	rs738409	G (148M)	0,086 (G)	0,131	0,157	0,2819
		rs2294918	A (434K)	0,106 (A)	0,212	0,19	0,6110
	MSL (n=85)	rs738409	G (148M)	0,112 (G)	0,176	0,199	0,5317
		rs2294918	A (434K)	0,100 (A)	0,153	0,18	0,3655
	YRI (n=108)	rs738409	G (148M)	0,116 (G)	0,213	0,205	1,0
		rs2294918	A (434K)	0,097 (A)	0,157	0,176	0,5046

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	
Америка	AMR (n=347)	rs738409	G (148M)	0,484 (G)	0,478	0,499	0,4795	
		rs2294918	A (434K)	0,212 (A)	0,360	0,334	0,1942	
	CLM (n=94)	rs738409	G (148M)	0,41 (G)	0,564	0,484	0,1772	
		rs2294918	A (434K)	0,229 (A)	0,457	0,353	0,0037	
	MXL (n=64)	rs738409	G (148M)	0,555 (G)	0,422	0,494	0,3260	
		rs2294918	A (434K)	0,172 (A)	0,312	0,285	0,8301	
	PEL (n=85)	rs738409	G (148M)	0,718 (G)	0,376	0,405	0,6473	
		rs2294918	A (434K)	0,100 (A)	0,153	0,180	0,3655	
	PUR (n=104)	rs738409	G (148M)	0,317 (G)	0,519	0,433	0,0742	
		rs2294918	A (434K)	0,312 (A)	0,471	0,43	0,482	
	Восточная Азия	EAS (n=504)	rs738409	G (148M)	0,350 (G)	0,419	0,455	0,0855
			rs2294918	A (434K)	0,182 (A)	0,284	0,297	0,3711
CDX (n=93)		rs738409	G (148M)	0,231 (G)	0,333	0,355	0,6981	
		rs2294918	A (434K)	0,21 (A)	0,312	0,331	0,7308	
CHB (n=103)		rs738409	G (148M)	0,383 (G)	0,456	0,473	0,8413	
		rs2294918	A (434K)	0,141 (A)	0,282	0,242	0,2011	
CHS (n=105)		rs738409	G (148M)	0,39 (G)	0,438	0,476	0,3900	
		rs2294918	A (434K)	0,238 (A)	0,343	0,363	0,238	
JPT (n=104)		rs738409	G (148M)	0,418 (G)	0,394	0,487	0,0736	
		rs2294918	A (434K)	0,087 (A)	0,135	0,158	0,3183	
KHV (n=99)		rs738409	G (148M)	0,308 (G)	0,475	0,426	0,3992	
		rs2294918	A (434K)	0,237 (A)	0,354	0,362	0,9730	
Европа	EUR (n=503)	rs738409	G (148M)	0,226 (G)	0,344	0,349	0,7937	
		rs2294918	A (434K)	0,371 (A)	0,479	0,467	0,6294	
	CEU (n=99)	rs738409	G (148M)	0,217 (G)	0,354	0,340	0,9869	
		rs2294918	A (434K)	0,323 (A)	0,438	0,438	0,8946	
	FIN (n=99)	rs738409	G (148M)	0,172 (G)	0,303	0,284	0,8459	
		rs2294918	A (434K)	0,369 (A)	0,495	0,466	0,7196	
	GBR (n=99)	rs738409	G (148M)	0,253 (G)	0,374	0,378	1,0000	
		rs2294918	A (434K)	0,346 (A)	0,473	0,453	0,8988	
	IBS (n=107)	rs738409	G (148M)	0,257 (G)	0,364	0,382	0,7739	
		rs2294918	A (434K)	0,407 (A)	0,551	0,483	0,2177	
	TSI (n=107)	rs738409	G (148M)	0,229 (G)	0,327	0,353	0,5769	
		rs2294918	A (434K)	0,402 (A)	0,449	0,481	0,5878	
Южная Азия	SAS (n=489)	rs738409	G (148M)	0,246 (G)	0,354	0,371	0,3412	
		rs2294918	A (434K)	0,228 (A)	0,350	0,352	0,9561	
	BEB (n=86)	rs738409	G (148M)	0,244 (G)	0,419	0,369	0,3697	
		rs2294918	A (434K)	0,198 (A)	0,349	0,317	0,6170	
	GIH (n=103)	rs738409	G (148M)	0,311 (G)	0,388	0,428	0,4391	
		rs2294918	A (434K)	0,209 (A)	0,32	0,33	0,9265	
	ITU (n=102)	rs738409	G (148M)	0,221 (G)	0,324	0,344	0,6985	
		rs2294918	A (434K)	0,225 (A)	0,373	0,349	0,7539	
	PJI (n=96)	rs738409	G (148M)	0,198 (G)	0,271	0,317	0,2419	
		rs2294918	A (434K)	0,297 (A)	0,406	0,417	0,9327	
	STU (n=102)	rs738409	G (148M)	0,255 (G)	0,373	0,38	0,9960	
		rs2294918	A (434K)	0,211 (A)	0,304	0,333	0,5155	

Примечание. ЧМА - частота минорного аллеля; Но - наблюдаемая гетерозиготность; Не - ожидаемая гетерозиготность; жирным шрифтом обозначены высокие частоты минорного аллеля; YKT - якуты из Якутии, Россия; AFR - африканцы; ACB - негроидное население из Барбадоса; ASW - афроамериканцы из Юго-Запада США; ESN - эсан из Нигерии; GWD - гамбийцы из западных районов Гамбии; LWK - лухья из Вэбуе, Кения; MSL - менде из Сьера-Леона; YRI - йоруба из Ибадана, Нигерия; AMR - американцы; CLM - колумбийцы из Меделина, Колумбия; MXL - мексиканцы из Лос Анджелеса, Калифорния; PEL - перуанцы из Лима, Перу; PUR - пуэрториканцы из Пуэрто-Рико; EAS - восточные азиаты; CDX - китайцы дай из Сишунбаньна, Китай; CHB - китайцы хань из Пекина, Китай; CHS - китайцы хань из Южного Китая; JPT - японцы из Токио, Япония; KHV - вьетнамцы из г. Хошимин, Вьетнам; EUR - европейцы; CEU - жители штата Юта северного и западноевропейского происхождения; FIN - финны из Финляндии; GBR - британцы из Англии и Шотландии; IBS - иберийское население из Испании; TSI - тосканцы из Италии; SAS - южные азиаты; BEB - бенгальцы из Бангладеша, Индия; GIH - индийцы гулджарати из Хьюстона, Техас; ITU - индийцы телугу из Великобритании; PJI - панджаби из Лахора, Пакистан; STU - шриланкийские тамилы из Великобритании.

Таким образом, во всех выборках африканского происхождения среди обнаруженных диплотипов чаще встречается [CC][GG], который не несет патологическую аллель G (rs738409) и защитную аллель A (rs2294918). Интересен факт отсутствия диплотипов [GG][AA] и [CG][AA] во всех исследованных 25 мировых выборках, кроме якутов, у которых мы обнаружили диплотип [GG][AA] с частотой встречаемости 1,3%. Данный диплотип, возможно, встречается в популяции якутов в связи с высоким преобладанием носителей гомозиготного варианта GG (rs738409).

В исследованной нами выборке якутов чаще встречаются два диплотипа [GG][GG] и [CG][GG]. Эти диплотипы несут мутантный аллель G (rs738409) и не несут аллель A (rs2294918), который имеет ослабляющий эффект на 148M, что в свою очередь способствует накоплению триглицеридов в гепатоцитах. Печень отвечает за выработку пищеварительной желчи, фильтрацию крови и переработку поступающего с пищей сырья в необходимые химические элементы для работы остальных органов. В своей статье Simcox J. и соавт. (2017) продемонстрировали на мышцах, подвергшихся воздействию холода, что вырабатываемые печенью ацилкарнитины необходимы для поддержания термогенеза [6]. Возможно, у якутов накопление жира в печени в прошлом не приводило к НАЖБП, так как накопленный жир быстро преобразовывался в энергию для выработки тепла. В современных реалиях данный диплотип оказывает свое пагубное действие, увеличивая частоту метаболических заболеваний, в том числе НАЖБП.

Заключение. Таким образом, высокая частота у якутов диплотипов [GG]

[GG] и [CG][GG] (45,3% и 25% соответственно), несущих мутантные аллели G (rs738409) и не несущих аллель A (rs2294918), который имеет ослабляющий эффект на 148M, указывает на то, что эти диплотипы в прошлом, вероятно, были адаптивно благоприятны для якутов. Нормально функционирующий белок гена *PNPLA3* регулирует активность триглицеридной гидролазы и ацилтрансферазы лизофосфатидной кислоты. Следовательно, можно предположить, что высокая частота мутантного аллеля G полиморфизма rs738409, а также низкая частота протективного полиморфизма rs2294918 гена *PNPLA3* у якутов могут являться одной из причин нарушения механизма липидного обмена и приводить к различным заболеваниям печени. Полученные данные о частоте маркеров rs738409 и rs2294918 гена *PNPLA3* могут быть использованы в диагностике подверженности к неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита для профилактики данных заболеваний, а также в исследовании генетических механизмов адаптации человека к холоду.

Литература

1. Богомолов П.О. Генетические аспекты неалкогольной жировой болезни печени / П.О. Богомолов, К.Ю. Кокина, А.Ю. Майоров, Е.Е. Мишина // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – № 6 (17). – С. 442-448.
2. Влияние полиморфизма гена *PNPLA3* на течение неалкогольной жировой болезни печени / К.Л. Райхельсон, В.П. Ковязина, Д.В. Сидоренко [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2019. – №12. – С. 85-88.
3. Raikhel'son KL, Kovyazina VP, Sidorenko DV, Nazarov VD, Lapin SV, Emanuel VL, Marchenko NV, Palgova LK, Kondrashina EA, Baranovsky

AYu. Effect of *PNPLA3* gene polymorphism on the course of non-alcoholic fatty liver disease. Russian medical journal. 2019;12:85-88

3. Полиморфизм гена адипонутрина (*PNPLA3*) у коренных жителей Республики Саха (Якутия), страдающих сахарным диабетом 2-го типа / Х.А. Куртанов, Л.А. Сыдыкова, Н.И. Павлова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2018. – № 3 (46). – С. 258-263.

Kurtanov KhA, Sydykova LA, Pavlova NI, Filippova NP, Dodokhov VV, Apsolikhova GA, Solovieva NA., Diakonova AT, Neustroeva LM, Varlamova MA, Borisova NV. Polymorphism of the adiponutrin gene (*PNPLA3*) in the indigenous inhabitants of the Republic of Sakha (Yakutia) with type 2 diabetes mellitus. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46 (3):258-263.

4. Севостьянова Е.В. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на Севере / Е.В. Севостьянова // Бюллетень Сибирской медицины. – 2013. – № 1 (12). – С. 93-100.

Sevostyanova EV. Peculiarities of human lipid and carbohydrate metabolism in the North // Bulletin of Siberian Medicine. 2013;12(1): 93-100.

5. Eslam M. International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease / M. Eslam, A.J. Sanyal, J. George // Gastroenterology. – 2020. – № 158. – P. 1999-2014.

6. Global Analysis of Plasma Lipids Identifies Liver-Derived Acylcarnitines as a Fuel Source for Brown Fat Thermogenesis / J. Simcox, G. Geoghegan, J.A. Maschek [et al.] // Cell Metab. – 2017. – № 3 (26). – P. 509-522.

7. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148 M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease / L. Valenti, A. Al-Serri, A.K. Daly [et al.] // Hepatology. – 2010. – № 51. – P. 1209-1217.

8. The rs2294918 E434K variant modulates patatin-like phospholipase domain-containing 3 expression and liver damage / Donati B., Motta B.M., Pingitore P. [et al.] // Hepatology. – 2016. – № 3 (63) – P. 787-798.

9. Сайт базы данных «1000 геномов» [Электронный ресурс] / The International Genome Sample Resource – Электрон. текстовые дан. – Режим доступа: <http://www.internationalgenome.org/>

10. Сайт Гапловью [Электронный ресурс] / Haploview v. 4.2 – Электрон. Программные обеспечения – Режим доступа: <http://www.broadinstitute.org/scientific-community/science/programs/medical-and-population-genetics/haploview/haploview>