УДК 612.14:575.174.015.3

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ У ЖИТЕЛЕЙ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА

Бебякова Н.А.[1], Левицкий С.Н.[1], Первухина О.А.[1]

[1]*ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, e-mail: nbebyakova@mail.ru*

Мировые исследования показывают наличие связи между генотипами по полиморфизмам T704C и C521T в гене AGT и A1666C в гене AGT2R1 с развитием сердечно-сосудистой патологии, в том числе артериальной гипертензии. Большинство подобных исследований включают лиц среднего и пожилого возраста с различной патологией системы кровообращения, что не позволяет оценить роль определенного генотипа по данным полиморфизмам в формировании факторов риска развития артериальной гипертензии. Учитывая, что дискомфортные природные условия Европейского Севера предъявляют повышенные требования к функционированию сердечно-сосудистой системы, а генетическое разнообразие человека определяется как демографическими, так и биологическими факторами и имеет фундаментальное значение для понимания генетической основы болезней, в данном исследовании была поставлена цель: исследовать частоты распространения полиморфизма генов системы РАС и выявить взаимосвязь изучаемых полиморфизмов с формированием гемодинамической реакции на дозированную физическую нагрузку молодых, здоровых жителей Европейского Севера. В исследовании приняли участие 195 молодых людей, родившихся и постоянно проживающих в Архангельской области. Было проведено молекулярно-генетическое исследование, включающее типирование полиморфизмов T704C и C521T в гене AGT и A1666C в гене AGT2R1, оценена гемодинамическая реакция на дозированную физическую нагрузку у лиц с разными генотипами. Было выявлено, что частота мутантного аллеля изучаемых полиморфизмов гена AGT согласуется с частотой распространения этих аллелей в европейских популяциях, в том числе и в популяциях русских. Частота аллеля C полиморфизма A1666C в гене AGT2R1 оказалась выше, чем в европейских популяциях. Установлена взаимосвязь формирования гипертонической реакции на физическую нагрузку у молодых людей с генотипом CC полиморфизма A1666C в гене AGT2R1 и аллеля C полиморфизмов T704C в гене AGT.

Ключевые слова: полиморфизмам T704C и C521T в гене AGT и A1666C в гене AGT2R1, гипертоническая реакция

POLYMORPHISM OF RENIN-ANGIOTENZIN SYSTEM GENES IN RESIDENTS OF THE EUROPEAN NORTH

Bebyakova N.A.[1], Levitsky S.N.[1], Pervukhina O.A.[1]

[1]*Northern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Arkhangelsk, e-mail: nbebyakova@mail.ru*

Global studies show association between genotypes with T704C and C521T polymorphisms in AGT gene and A1666C in AGT2R1 gene with cardiovascular pathology development, including arterial hypertension. Most of these studies include middle-aged and elderly people with various pathologies of blood circulatory system, which does not make it possible to assess the role of a particular genotype for the mentioned above polymorphisms in arterial hypertension risk factors formation. Taking into account uncomfortable natural conditions of the European North which place higher demands on the cardiovascular system functioning, and the fact that human genetic diversity is determined by both demographic and biological factors and is key to understanding the genetic basis of diseases, this study set the aim: to investigate the RAS genes polymorphism prevalence and identify the relationship of the studied polymorphisms with formation of hemodynamic response to physical activity of young, healthy inhabitants of the European North. The study involved 195 young people born and permanently residing in the Arkhangelsk region. A molecular genetic study which included typing of T704C and C521T polymorphisms in AGT gene and A1666C in AGT2R1 gene was carried out, the hemodynamic response to the graduated exercise in individuals with different genotypes was evaluated. It was found that the mutant allele frequency of the studied AGT gene polymorphisms is consistent with the distribution frequency of these alleles in European populations, including Russian populations. The C allele frequency of A1666C polymorphism in AGT2R1 gene was higher than in European populations. The interrelation of hypertensive reaction formation to physical activity in young people with the CC genotype of A1666C polymorphism in AGT2R1 gene and C allele of T704C polymorphisms in AGT gene was established.

Keywords: T704C and C521T polymorphisms in AGT gene and A1666C in AGT2R1 gene, hypertensive reaction

В настоящее время в здравоохранении наметилось изменение стратегии. Внедрение достижений геномики, протеомики, метаболомики и биоинформатики в практическую деятельность врача расширяет представление о патологических процессах и дает клиницисту возможность диагностировать вероятность заболевания на доклиническом этапе и обеспечить профилактические мероприятия для сохранения здоровья.

Наследственные факторы играют большую роль в формировании сердечно-сосудистой патологии. В основе индивидуальных генетических различий в формировании сердечно-сосудистой патологии лежит полиморфизм генов-кандидатов [1]. В патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и артериальной гипертензии (АГ), особую роль играют гены ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [2].

Генопродуктом гена AGT является ангиотензиноген. Основным местом экспрессии гена являются клетки печени, кроме того, ангиотензиноген синтезируется адипоцитами жировой ткани. В регуляции экспрессии гена принимают участие эстрогены, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны. Превращение ангиотензиногена в ангиотензин-I происходит с помощью протеолитического фермента ренина, который вырабатывается юкстагломерулярными клетками в стенках артериол почечных клубочков. В превращении неактивного ангиотензина-I в вазоактивный пептид ангиотензин-II участвует ангиотензин – превращающий фермент (10% от общего количества факторов), кроме того, выявлен и ряд других альтернативных путей модификации пептида с участием химаз, катапсина G, тонина и других. Ангиотензин-II реализует свой эффект через G-белок сопряженные ангиотензиновые рецепторы [3]. Ангиотензин-II обладает вазопрессорным действием путем снижения уровня вазоактивных дилятаторов (оксида азота) и повышения уровня констрикторов (эндотелинов) [4]. Ген AGT является высокополиморфным геном, в нем обнаружено более 40 однонуклеотидных замен [5]. Ген AGT локализован в локусе 1q42 – q43, в том же регионе, что и ген ренина, содержит 5 экзонов [6]. Чаще всего изучались snp, локализованные во 2-м экзоне: замена тимина (T) на цитозин (C) в 704-м положении (T704C), приводящая к включению в белок триптофана вместо метионина (M268T, M235T, rs5051), и цитозина на тимин в положении 521 (C521T), приводящая к замене треонина на метионин (T207M, T174M, rs4762). Выявлено, что данные однонуклеотидные замены приводят к повышению экспрессии гена AGT и увеличению уровня ангиотензиногена в крови и связаны с формированием артериальной гипертензии и ряда других сердечно-сосудистых патологий [7].

Многочисленные физиологические эффекты ангиотензин-II реализует с помощью четырех мембранных G-белок сопряженных типов рецепторов. Вазоактивный эффект ангиотензина-II реализуется через рецепторы 1-го и 2-го типа. Взаимодействие

ангиотензина-II с рецепторами 1-го типа приводит к вазоконстрикции и повышению АД, в то время как активация рецепторов к ангиотензину-I 2-го типа связана с вазодилятацией [8]. Ген сосудистого рецептора 1-го типа к ангиотензиногену II (AGT2R1) локализуется в 3-й хромосоме (3q21_3q25). Учитывая, что изменения структуры гена AGT2R1 могут приводить к изменениям в регуляции сосудистого тонуса, данный ген считают одним из генов-кандидатов, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы [9]. В гене выявлено более 10 полиморфизмов, наиболее изученным является A1166C, локализованный в 3´-нетранслируемой области гена. Замена аденина на цитозин в локусе 1166 оказывает влияние на функциональную активность рецептора и связана с развитием гипертонии [10]. Это, вероятно, объясняется тем, что аллель 1166C с помощью микро-РНК-155 способствует повышению уровня экспрессии AGT2R1.

Генетическое разнообразие человека определяется как демографическими, так и биологическими факторами и имеет фундаментальное значение для понимания генетической основы болезней. Кроме того, проживание в неблагоприятных для человека климатогеографических условиях Европейского Севера предъявляет повышенные требования практически ко всем системам организма человека, прежде всего к сердечно-сосудистой системе, что связано с высокими энергозатратами и повышением тонуса периферических сосудов при действии холода [11]. В связи с вышесказанным для формирования здоровьесберегающих программ необходимым является изучение распространенности патологических аллелей генов-кандидатов функционирования сердечно-сосудистой системы в популяции жителей Европейского Севера.

Цель: исследование частоты распространения полиморфизма генов системы РАС и выявление влияния изучаемых полиморфизмов на формирование гемодинамической реакции на дозированную физическую нагрузку молодых, здоровых жителей Европейского Севера.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 195 молодых людей (108 девушек и 87 юношей), идентифицирующих себя как русские. Средний возраст исследуемых составил 19,2 года; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 18,5–19,8. Критерии включения в исследование: постоянное проживание (с момента рождения) обследованных лиц в условиях Европейского Севера Российской Федерации, возраст от 18 до 22 лет, наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования являлись наличие у обследуемых острых воспалительных заболеваний, любых хронических заболеваний внутренних органов, в том числе и в стадии стойкой ремиссии, ожирения, прием гормональных контрацептивов, курение. Кроме того, в изучаемую выборку не включались лица, имеющие регулярные (2–3 раза в неделю) физические нагрузки, в связи с тем, что систематические физические нагрузки динамического характера способствуют

повышению эндотелийзависимой релаксации сосудов. Все исследования проводились в осенний период в утренние часы при комфортной комнатой температуре.

Проводили молекулярно-генетическое исследование лейкоцитов, выделенных из периферической крови исследуемых. Генотипирование полиморфизма в генах системы РАС осуществляли методом пиросеквенирования с использованием тест-системы «Тоно-скрин» (профиль «Артериальная гипертензия») на секвенаторе «PyroMark Q24» («Qiagen», Германия). Проводили генотипирование следующих полиморфизмов: в гене AGT – C521T и T704C, в гене AGT2R1 – A1666C.

Проводили пробы с дозированной физической нагрузкой (20 приседаний за 30 с) по Мартине–Кушелевскому [12]. Выделяли типы гемодинамической реакции с учетом изменения систолического, диастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС) после физической нагрузки, а также с учетом особенностей восстановления гемодинамических показателей после нагрузки. Проба Мартине–Кушелевского позволяет оценить реакцию сердечно-сосудистой системы на нагрузку и выявить предрасположенность к периферической вазоконстрикции, которая в дальнейшем будет способствовать возникновению артериальной гипертензии. Артериальное давление и ЧСС фиксировали на автоматическом цифровом приборе для измерения давления и пульса МТ-40 производства «Meditech» (США).

Статистическую взаимосвязь между количественными данными (тип гемодинамической реакции на физическую нагрузку) и вариантами генотипа по полиморфизмам T704C и C521T в гене AGT и A1666C в гене AGT2R1 оценивали при помощи критерия χ^2. Данный показатель рассчитывали с использованием онлайн-калькулятора, размещенного на сайте «Медицинская статистика». Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты молекулярно-генетического исследования сопоставляли с частотами аллелей и генотипов, представленных в базе частот аллелей в популяциях людей (The Al. lete FREquency Database 2019). Все изученные частоты аллелей и генотипов в Архангельской популяции не отклонялись от закона Харди–Вайнберга.

Анализ аллелей и генотипов изучаемого полиморфизма T704C в гене AGT показал: частота гомозигот по дикому аллелю (TT) составила 0,201, гетерозигот (TC) – 0,553, гомозигот по мутантному аллелю (CC) – 0,246. Частота дикого аллеля составила 0,496, мутантного – 0,504. Обращают на себя внимание большая частота гетерозигот и высокая частота встречаемости мутантного аллеля. Однако сопоставление наших результатов с данными базы ALFRED (2019) выявило наличие общемировой тенденции к высокому

уровню гетерозигот и частоты мутантных аллелей. Наиболее высокие показатели были выявлены у жителей Африки, что авторы связывают с эффектом родоначальника. Наблюдается уменьшение частоты мутантного аллеля в Северной Африке, вероятно, обусловленное смешением с европейским и азиатским населением [13]. Частота гетерозигот в Африке 0,080–0,500, частота мутантных аллелей С 1,0–0,500. В Азии выявлена более низкая частота встречаемости аллеля С. Самый высокий уровень (0,687) показан в работах [14], в то же время эти же авторы выявили самый низкий уровень аллеля С среди жителей Палестины (0,438). Частота гетерозигот колебалась от 0,5 до 0,688. В Европе уровень аллеля С довольно высокий. Самые низкие показатели выявлены у ирландцев (0,250) и датчан. Частота С аллеля колеблется у европейцев от 0,250 до 0,690. Частота гетерозигот – 0,430–0,500. В масштабном исследовании по частоте встречаемости аллеля С у русских показан уровень аллеля С от 0,380 до 0,500, частота гетерозигот 0,380–0,500 [15]. Полученные результаты в популяции жителей Архангельской области по частотам генотипов и аллелей по полиморфизму T704C в гене AGT согласуются с данными, представленными в базе частот аллелей в популяциях людей для европейских групп, в том числе и популяций русских.

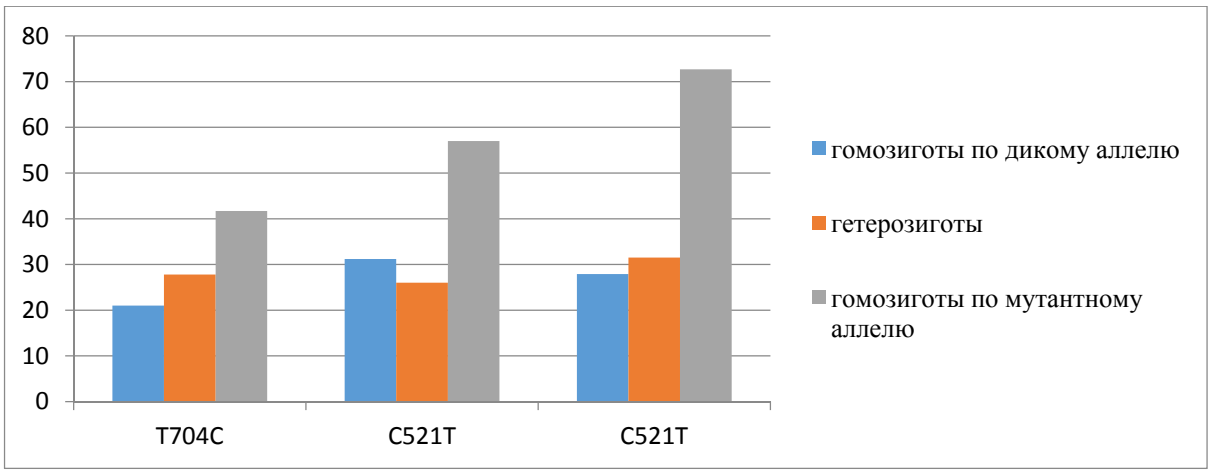
Частоты аллелей и генотипов при анализе полиморфизма C521T в гене были следующими: частота гомозигот по дикому аллелю составила 0,707, гетерозигот – 0,257, гомозигот по мутантному аллелю – 0,036. Выявлена частота дикого аллеля С – 0,836, мутантного аллеля Т – 0,164. Анализ частот гетерозигот и мутантного аллеля в различных популяциях по базе ALFRED (2019) показал достаточно высокое сходство распространенности данного аллеля в популяциях людей. Так, в популяциях жителей Африки частота гетерозигот колебалась от 0,110 до 0,200, у жителей Азии – от 0,120 до 0,280, у жителей Европы – от 0,040 до 0,380. В популяциях русских гетерозиготы по полиморфизму C521 в гене AGT выявлены с частотой 0,240–0,290. Мутантные аллели Т в африканских популяциях встречались с частотой 0,020–0,120, в популяциях Азии – 0,11–0,170, у европейцев частота мутантных аллелей колебалась от 0,040 до 0,250. В русских популяциях частота мутантного аллеля не отличалась от общеевропейского уровня и составила 0,110–0,170. Таким образом, частоты генотипов и аллелей по полиморфизму C521T не отличаются от частот, характерных для европейских популяций, и достаточно хорошо сочетаются с частотами гетерозигот и мутантного аллеля в русских популяциях.

Частота гомозигот по дикому аллелю А в Архангельской популяции при анализе полиморфизма A1666C в гене AGT2R1 составила 0,650, гетерозигот – 0,289, гомозигот по мутантному аллелю – 0,059. Частота дикого аллеля А была 0,806, а мутантного аллеля – 0,194. Анализ частот гетерозигот и мутантного аллеля по данному полиморфизму в различных популяциях по базе ALFRED (2019) вызвал определенное затруднение. Это

связано с малым количеством публикаций, анализирующих распространенность данного полиморфизма в популяциях людей. Анализ распространенности полиморфизма A1666C в гене AGT2R1 в русских популяциях не представлен. Выявлено, что частота гетерозигот по данному полиморфизму в азиатских популяциях составляет 0,090–0,110, в популяциях Южной и Северной Америки частота гетерозигот колеблется от 0,360 до 0,440, в европейских популяциях (смешанные группы, французы, испанцы) гетерозиготы выявлялись с частотой 0,410–0,460. Мутантные аллели C у жителей Азии выявлялись с частотой 0,060–0,480, в популяциях Северной и Южной Америки – с частотой 0,240–0,320, в европейских популяциях – с частотой 0,290–0,350. Частоты гетерозигот и мутантных аллелей C в Архангельской популяции ниже по сравнению с частотами европейских популяций. Вероятно, более высокая частота диких аллелей в Архангельской популяции может рассматриваться как «цена адаптации» к дискомфортным условиям проживания в условиях Европейского Севера.

Был проведен анализ формирования гемодинамической реакции на физическую нагрузку у молодых людей с разными генотипами по изучаемым полиморфизмам. В качестве дозированной физической нагрузки использовалась проба Мартине–Кушелевского (20 приседаний за 30 с). Оценивалось изменение артериального давления и частоты сердечных сокращений после физической нагрузки. Кроме того, определялась способность сердечно-сосудистой системы к восстановлению после дозированной физической нагрузки. Данная проба была выбрана, так как она отличается простотой, адекватно оценивает гемодинамические показатели у нетренированных лиц и позволяет выделить типы реакции на физическую нагрузку, в том числе гипертонический тип реакции сердечно-сосудистой системы, который является прогностически неблагоприятным фактором в плане формирования вазоконстрикции и артериальной гипертензии. При проведении пробы у молодых людей было выявлено два типа гемодинамической реакции на нагрузку: нормотонический тип и гипертонический тип.

Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфных вариантов изучаемых генов выявил следующую особенность: у лиц с гипертоническим типом реакции сердечно-сосудистой системы на дозированную физическую нагрузку чаще встречались гомозиготные генотипы по мутантному аллелю (рисунок).



Частота (в %) гипертонической реакции на физическую нагрузку у молодых людей с разными генотипами по генам системы РАС

У исследуемых с полиморфизмом T704C гена ангиотензиногена (AGT) была выявлена статистически значимая связь между наличием аллеля C в генотипе и вероятностью гипертонической реакции на дозированную физическую нагрузку (χ^2=4,216, p=0,041). Наличие аллеля T по полиморфизму C521T в гене AGT также сопровождалось повышенной частотой развития гипертонической реакции на нагрузку. Так, у гомозигот с генотипом TT гипертоническая реакция выявлялась в 2,3 раза чаще, чем у гетерозигот, и в 1,8 раз чаще, чем у гомозигот по дикому аллелю. Однако статистически значимой взаимосвязи генотипа CC с развитием гипертонической реакции на нагрузку выявлено не было. У гомозигот CC по полиморфизму A1666C гена рецептора 1-го типа к ангиотензину II (AGT2R1) гипертоническая реакция на нагрузку была в 2,3 раза чаще, чем у гетерозигот, и в 2,6 раза чаще, чем у людей с генотипом AA. Была выявлена ассоциация генотипа CC с гипертонической реакцией (χ^2=9,176, p=0,003). Учитывая, что в основе гипертонической реакции на физическую нагрузку лежит повышение периферического сопротивления, т.е. спазм артериол, можно сделать вывод, что генотип CC полиморфизма A1666C гена AGT2R1 и аллель C полиморфизма T704C в гене AGT обусловливают склонность к периферическому вазоспазму и в перспективе к развитию артериальной гипертензии.

Выводы

1. Частота распространения полиморфизма T704C и C521T в гене AGT в популяции Архангельской области согласуется с частотой распространения этих полиморфизмов в европейских популяциях, в том числе и в популяциях русских. Частота аллеля C полиморфизма A1666C в гене AGT2R1 ниже, чем в европейских популяциях, что может рассматриваться как «цена адаптации» к дискомфортным условиям проживания на Европейском Севере.
2. Генотип CC полиморфизма A1666C гена AGT2R1 и аллель C полиморфизма T704C в

гене AGT являются генетическими предикторами риска артериальной гипертензии у молодых людей, проживающих на арктических и приарктических территориях.

Список литературы

1. Маркель А.Л. Гипертоническая болезнь: генетика, клиника, эксперимент // Российский кардиологический журнал. 2017. № 10. С. 133-139. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-10-133-139.
2. Левицкий С.Н., Первухина О.А., Бебякова Н.А. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в формировании сердечно-сосудистой патологии // Вестн. Сев. (Арктич.) федер. ун-та. Сер.: Мед.-биол. науки. 2016. № 4. С. 30-39. DOI: 10.17238/issn2308-3174.2016.4.30.
3. Zhou A., Carrell R.W., Murphy M.P., Wei Z., Yan Y., Stanley P.L.D., Stein P.E., Broughton Pipkin F., Read R.J. A redox switch in angiotensinogen modulates angiotensin release. Nature. 2010. Vol. 468. P. 108-111.
4. Муженя Д.В. Патофизиологическая роль и прогностическая значимость M235T полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT) при болезнях сердечного континуума (БСК) // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки. 2011. № 3. С. 69-81.
5. Kurland L., Liljedahl U., Karlsson J., Kahan T., Malmqvist K., Melhus H., Syvanen A.C., Lind L. Angiotensinogen gene polymorphism: relationship to blood pressure response to antihypertensive treatment. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. Am. J. Hypertens. 2004. Vol. 1. P. 8-13.
6. Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Grønholdt M.-L. M., Steffensen R., Jensen G., Tybjærg-Hansen A. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease. Hypertension. 2003. Vol. 41 (6). P. 1202-1211.
7. Осадчий К.К., Подзолков В.И. Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов в лечении артериальной гипертензии: фокус на валсартан // Русский медицинский журнал. 2009. Т. 17. № 8. С. 582-589.
8. Szolnoki Z., Havasi V., Talian G. et al. Angiotensin II type-1 receptor A1166C polymorphisms in associated with increased risk of ischemic stroke in hypertensive smokers. J. of Molecular Neuroscience. 2006. no 28 (3). P. 285-290.
9. Dichgans M., Markus H.S. Genetic association studies in stroke methodological issues and proposed standard criteria. Stroke. 2005. no 36 (9). P. 2027-2031.
10. Муженя Д.В., Ашканова Т.М., Калакуток К.Б., Бжецов К.З., Тугуз А.Р., Иваненко Т.А.,

Тлиш Э.Х., Алдонина Л.Д. Ассоциация Met235Thr полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT) и A1166C аллели гена рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1) с сердечно - сосудистыми заболеваниями (ССЗ) у жителей Республики Адыгея // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки. 2010. № 3. С. 85-94.

11. Хаснулин В.И., Артамонова О.Г., Хаснулина А.В., Павлов А.Н. Адаптивные типы мобилизации приспособительных резервов организма и устойчивость к артериальной гипертензии на Севере // Экология человека. 2014. № 7. С. 24-29.

12. Спортивная медицина: нац. рук. / гл. ред. С.П. Миронова, Б.А. Поляева, Г.А. Макарова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013. 1184 с.

13. Cherni L., Pakstis A.J., Boussetta S., Elkamel S., Frigi S., Khodjet-El-Khil H., Barton A., Haigh E., Speed W.C., Ben Ammar Elgaaied A., Kidd J.R., Kidd K.K. Genetic variation in Tunisia in the context of human diversity worldwide. Am J Phys Anthropol. 2016. no 161 (1). P. 62-71. DOI: 10.1002/ajpa.23008.

14. Nakajima T., Wooding S., Sakagami T., Emi M., Tokunaga K., Tamiya G., Ishigami T., Umemura S., Munkhbat B., Jin F., Guan-Jun J., Hayasaka I., Ishida T., Saitou N., Pavelka K., Lalouel J.M., Jorde L.B., Inoue I. Natural selection and population history in the human angiotensinogen gene (AGT): 736 complete AGT sequences in chromosomes from around the world. Am. J. Hum. Genet. 2004. no 74 (5). P. 898-916.

15. Triska P., Chekanov N., Stepanov V., Khusnutdinova E.K., Kumar G.P.A., Akhmetova V., Babalyan K., Boulygina E., Kharkov V., Gubina M., Khidiyatova I., Khitrinskaya I., Khrameeva E.E., Khusainova R., Konovalova N., Litvinov S., Marusin A., Mazur A.M., Puzyrev V., Ivanoshchuk D., Spiridonova M., Teslyuk A., Tsygankova S., Triska M., Trofimova N., Vajda E., Balanovsky O., Baranova A., Skryabin K., Tatarinova T.V., Prokhortchouk E. Between Lake Baikal and the Baltic Sea: genomic history of the gateway to Europe. BMC Genet. 2017. no 18 (Suppl 1). P. 110. DOI: 10.1186/s12863-017-0578-3.