

DOI 10.18699/vjgb-24-71

Поиск сигналов положительного отбора генов циркадных ритмов *PER1*, *PER2*, *PER3* в различных популяциях людей

А.И. Мишина , С.Ю. Бакоев , А.Ю. Ооржак, А.А. Кескинов , Ш.Ш. Кабиева , А.В. Коробейникова , В.С. Юдин , М.М. Боброва , Д.А. Шестаков, В.В. Макаров , Л.В. Гетманцева 

Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью
Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

 arinamishina32@yandex.ru

Аннотация. Разнообразие географически распределенных человеческих популяций демонстрирует большую вариацию внешних и внутренних признаков индивидов. Такие различия в значительной степени объясняются генетической адаптацией к различным воздействиям окружающей среды, к которым относятся изменения климатических условий, колебания условий сна и бодрствования, вариации рациона и другие. Полногеномные данные, полученные от людей различных популяций, дают возможность идентифицировать конкретные генетические участки, ответственные за эти адаптации, и глубже понимать генетическую структуру, лежащую в основе адаптивных характеристик человека. В данной работе проведен поиск сигналов однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), находящихся под давлением отбора у людей различных популяций. Для выявления сигналов отбора в различных популяционных группах были исследованы гены *PER1*, *PER2* и *PER3*, играющие важнейшую роль в координации термогенных функций и регуляции циркадных ритмов, что напрямую отражается на адаптационных способностях организма. Анализ данных осуществляли на основе общедоступных данных из проекта «1000 геномов» (1000 Genomes Project) по 23 популяциям. Для поиска следов отбора был выбран статистический метод XP-EHH (expanded haplotype homozygosity score). Проведенный сравнительный анализ позволил идентифицировать точки, подверженные давлению отбора. Найденные SNP были аннотированы через каталог GWAS, а также вручную, путем анализа интернет-ресурсов и публикаций. Исследование позволяет сделать вывод о том, что условия проживания, климат и другие внешние факторы напрямую влияют на генетическую структуру популяций и варьируют в зависимости от расы и географического местоположения. Кроме того, многие из вариантов отбора в генах *PER1*, *PER2*, *PER3*, по-видимому, регулируют биологические процессы, связанные с основными современными заболеваниями, включая ожирение, онкологию, метаболический синдром, биполярное расстройство личности, депрессию, ревматоидный артрит, сахарный диабет, красную волчанку, инсульт и болезнь Альцгеймера, что делает их крайне интересными объектами для дальнейших исследований, направленных на идентификацию генетически обусловленных причин заболеваний человека.

Ключевые слова: популяции; SNP; адаптация; *PER1*; *PER2*; *PER3*.

Для цитирования: Мишина А.И., Бакоев С.Ю., Ооржак А.Ю., Кескинов А.А., Кабиева Ш.Ш., Коробейникова А.В., Юдин В.С., Боброва М.М., Шестаков Д.А., Макаров В.В., Гетманцева Л.В. Поиск сигналов положительного отбора генов циркадных ритмов *PER1*, *PER2*, *PER3* в различных популяциях людей. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024;28(6):640-649. DOI 10.18699/vjgb-24-71

Search for signals of positive selection of circadian rhythm genes *PER1*, *PER2*, *PER3* in different human populations

A.I. Mishina , S.Y. Bakoev , A.Y. Oorzhak, A.A. Keskinov , Sh.Sh. Kabieva , A.V. Korobeinikova , V.S. Yudin , M.M. Bobrova , D.A. Shestakov, V.V. Makarov , L.V. Getmantseva 

Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

 arinamishina32@yandex.ru

Abstract. The diversity of geographically distributed human populations shows considerable variation in external and internal traits of individuals. Such differences are largely attributed to genetic adaptation to various environmental influences, which include changes in climatic conditions, variations in sleep and wakefulness, dietary variations, and others. Whole-genome data from individuals of different populations make it possible to determine the specific genetic sites responsible for adaptations and to further understand the genetic structure underlying human adaptive characteristics. In this article, we searched for signals of single nucleotide polymorphisms (SNPs) under

selection pressure in people of different populations. To identify selection signals in different population groups, the *PER1*, *PER2* and *PER3* genes that are involved in the coordination of thermogenic functions and regulation of circadian rhythms, which is directly reflected in the adaptive abilities of the organism, were investigated. Data were analyzed using publicly available data from the 1000 Genomes Project for 23 populations. The Extended Haplotype Homozygosity Score statistical method was chosen to search for traces of selection. The comparative analysis performed identified points subject to selection pressure. The SNPs were annotated through the GWAS catalog and manually by analyzing Internet resources. This study suggests that living conditions, climate, and other external factors directly influence the genetic structure of populations and vary across races and geographic locations. In addition, many of the selection variants in the *PER1*, *PER2*, *PER3* genes appear to regulate biological processes that are associated with major modern diseases, including obesity, cancer, metabolic syndrome, bipolar personality disorder, depression, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus, lupus erythematosus, stroke and Alzheimer's disease, making them extremely interesting targets for further research aimed at identifying the genetic causes of human disease.

Key words: populations; SNP; adaptation; *PER1*; *PER2*; *PER3*.

For citation: Mishina A.I., Bakoev S.Y., Oorzhak A.Y., Keskinov A.A., Kabieva Sh.Sh., Korobeinikova A.V., Yudin V.S., Bobrova M.M., Shestakov D.A., Makarov V.V., Getmantseva L.V. Search for signals of positive selection of circadian rhythm genes *PER1*, *PER2*, *PER3* in different human populations. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2024;28(6):640-649. DOI 10.18699/vjgb-24-71

Введение

Достижения в методах генотипирования SNP привели к быстрому переходу от исследований, сосредоточенных на пространственно явных нейтральных генетических процессах, к исследованиям, посвященным адаптивным генетическим процессам (Ahrens et al., 2018). Одним из инструментов отслеживания этих процессов является поиск локусов под давлением отбора (Carlson et al., 2005). Уникальные генетические паттерны или следы, оставленные в геномных регионах, подвергшихся отбору, называются «подписи отбора» (selection signatures) (Nielsen, 2005; Jensen et al., 2016; Bakoev et al., 2021). Подписи отбора представляют собой геномные области, содержащие последовательности ДНК, функционально участвующие в генетической изменчивости признаков, подлежащих отбору (Lopez et al., 2015; Bakoev et al., 2023). Такие участки представляют интерес в связи с их значимостью для отслеживания эволюционной биологии и потенциальной связи с генами, которые контролируют фенотипы в диких и домашних популяциях (Xu et al., 2015).

Для идентификации локусов под давлением отбора применяют различные статистические подходы, один из них – анализ гомозиготности по расширенному гаплотипу (ЕНН – extended haplotype homozygosity). Следует отметить, что слово «гомозиготность» как часть термина ЕНН означает вероятность того, что две случайно выбранные хромосомы из популяции идентичны (в определенном локусе или регионе) (Klassmann, Gautier, 2022). Результат интерпретируется из теории о том, что основные гаплотипы с необычно высоким ЕНН и высокой популяционной частотой указывают на наличие мутации, которая стала заметной в генофонде человека быстрее, чем ожидалось при нейтральной эволюции (Sabeti et al., 2002).

Для изучения генетического разнообразия и эволюции человеческих популяций хорошо зарекомендовал себя метод ХР-ЕНН (expanded haplotype homozygosity score), позволяющий выявить потенциальные места генетических изменений, которые могут быть связаны с адаптацией к изменяющимся условиям окружающей среды (Voight et al., 2006).

Гены *PER1*, *PER2* и *PER3* вовлечены в координацию циркадных ритмов, регуляцию адаптивных способностей

организма, а также связаны с различными заболеваниями (Lieberman et al., 2017; Rijo-Ferreira, Takahashi, 2019). Например, в некоторых исследованиях обнаружена высокая связь экспрессии гена *PER2* с адаптацией организмов к низким температурам. S. Chappuis с коллегами (2013) доказали, что мыши с выключенным геном *Period2* (*PER2*) чувствительны к холоду, так как их система адаптивного термогенеза становится менее эффективной. Что касается гена *PER1*, то Y. Shi с коллегами (2021) утверждают, что световая адаптация, генерируемая путем *CRTC1-SIK1*, в которую вовлечен ген *PER1*, в супрахиазматическом ядре обеспечивает надежный механизм, позволяющий циркадной системе поддерживать гомеостаз в присутствии световых возмущений. Этот механизм, по-видимому, важен для быстрой адаптации к изменяющимся условиям окружающей среды. Опираясь на данные L. Zhang с коллегами (2013), удалось установить, что полиморфизм в гене *PER3* связан с уровнем адаптации к сменному графику работы и чередованию фаз сна у медсестер, работающих посменно.

Таким образом, гены из группы PER являются перспективным объектом для поиска сигналов положительного отбора в различных популяциях. Кроме того, интерес вызывает наличие связи между адаптационными способностями, сигналами отбора и основными современными заболеваниями.

Материалы и методы

Для анализа использовали публичные данные из проекта «1000 геномов» (1000 Genomes, 2008), представляющие 23 популяции, сгруппированные в соответствующие кластеры (см. таблицу).

С помощью Plink 1.9 (Purcell et al., 2007) были объединены все данные. С использованием bcftools были удалены SNP-дубликаты и SNP с одинаковыми позициями, а также нормализованы все данные в соответствии с референсом GRCh38. Координаты начального и конечного положений для областей генов *PER1*, *PER2* и *PER3* (сборка GRCh 38) получены из NCBI, США (National Library of Medicine).

Для идентификации сигналов отбора использовали метод ХР-ЕНН, реализованный в программе selscan (Szpiech, 2021). Нестандартизированные оценки нормализовали с использованием скрипта “norm”, предоставленного в

Популяции из проекта «1000 геномов», выбранные для анализа

Группа	N	Место проживания/этническая самоидентификация
Африканцы (AFR)		
ESN	97	Юг Нигерии (Esan in Nigeria)/эсан (ишан)
GWD	113	Западный округ Гамбии (Gambian in Western Division – Mandinka)/мандинка
MSL	83	Сьерра-Леоне (Mende in Sierra Leone)/менде
YRI	108	Ибадан, Нигерия (Yoruba in Ibadan, Nigeria)/йоруба
LWK	108	Вебуйе, округ Бунгома в западной Кении (Luhya in Webuye, Kenya)/лухья
Европейцы (EUR)		
GBR	89	Великобритания (British from England and Scotland)/контрольная популяция Великобритании
FIN	96	Финляндия (Finnish in Finland)/финны
TSI	107	Тоскана, Италия (Toscani in Italia)/тосканцы
IBS	107	Испания (Iberian Populations in Spain)/испанцы
Смешанные американцы (AMR)		
CLM	94	Столичный район Медельин, Колумбия (Colombian in Medellín, Colombia)/колумбийцы
MXL	64	Лос-Анджелес, штат Калифорния, США (Mexican Ancestry in Los Angeles, CA, USA)/мексиканцы
PEL	85	Столичный регион Лима-Кальяо, Перу (Peruvian in Lima, Peru)/перуанцы
PUR	104	Пуэрто-Рико (Puerto Rican in Puerto Rico)/пуэрториканцы
Жители Восточной Азии (EAS)		
GIH	103	Столичный район Хьюстона, штат Техас, США (Gujarati Indians in Houston, Texas, USA)/гуджарати
STU	102	Великобритания (Sri Lankan Tamil in the UK)/шири-ланкийские тамилы
ITU	102	Великобритания (Indian Telugu in the UK)/телугу
PJL	92	Лахор, Пакистан (Punjabi in Lahore, Pakistan)/пенджабцы
BEB	84	Бангладеш (Bengali in Bangladesh)/бенгальцы
Жители Южной Азии (SAS)		
CHS	105	Провинция Хунань и Фуцзянь Южного Китая (Han Chinese South, China)/ханьцы
CHB	103	Жилой район Пекинского педагогического университета (Han Chinese in Beijing, China)/ханьцы
CDX	93	Сообщество Школы здоровья Сишуанбаньна в Сишуанбаньне, Юньнань, Китай (Chinese Dai in Xishuangbanna, China)/дайцы
KHV	96	Хошимин, Вьетнам (Kinh in Ho Chi Minh City, Vietnam)/вьетнамцы
JPT	103	Столичный район Токио (Japanese in Tokyo, Japan)/японцы

программе selscan. SNP со значениями $\text{crit} = 1/-1$ рассматривались как генетические варианты, находящиеся под давлением отбора (выбросы) ($\text{crit} = 1$ – предковый аллель под давлением отбора, $\text{crit} = -1$ – производный аллель). Сигналы отбора определяли путем межпопуляционных сравнений, в качестве группы сравнения использовали YRI из африканского кластера. Это позволило определить выбросы между африканской популяцией йоруба (YRI) из Ибадана и другими группами (в том числе и африканского кластера, а именно ESN, GWD, MSL и LWK). Кроме того, интерес представляли и варианты отбора, связанные с внутрикластерной изменчивостью. Для этого в каждом кластере была выбрана группа сравнения, на основе которой проводили анализ с другими группами этого же кластера. Так, в кластере EUR в качестве группы для сравнения приняли GBR и соответственно провели анализ между GBR&FIN, GBR&IBS и GBR&TSI. В кластере AMR в качестве группы для сравнения приняли группу

PUR и провели анализ между PUR&CLM, PUR&MXL и PUR&PEL. В кластерах EAS и SAS были определены группы CHB и BEB соответственно и проведен анализ между CHB&CDX, CHB&CHS, CHB&KHV, CHB&JPT и BEB&PJL, BEB&ITU, BEB&STU, BEB&GIH соответственно. Результаты и обсуждение Геномика и молекулярная биология существенно повлияли на исследования «отбора и адаптации» посредством идентификации генетических основ различных признаков, связанных с поддержанием жизнедеятельности и здоровья у людей и животных (Hancock et al., 2010; Gintis et al., 2012). Наряду с этим результаты генетической и геномной «революции» обеспечили возможность секвенирования геномов и предоставили новые инструменты измерения как прошлых, так и, возможно, продолжающихся адаптаций (Zheng et al., 2023).



Рис. 1. Генетические варианты под давлением отбора в гене *PER1*.
Здесь и на рис. 2 и 3 pos – позиция.

Предполагают, что поведение человека определяется взаимодействием между природой и развитием общества (Saravanan et al., 2020). Можно допустить, что особенности генетической структуры в различных популяциях людей, в том числе связанные с миграцией людей из Африки, в дальнейшем легли в основу индивидуальных особенностей их развития (Benton et al., 2021). Так, рассматриваемые нами гены *PER1*, *PER2* и *PER3* показали сигналы положительного отбора, часть из которых прослеживалась в нескольких популяциях (эти варианты в основном локализованы в гене *PER2*), а другая часть встречалась только в одной популяции.

В результате анализа полногеномных профилей исследуемых популяционных групп выявлено 110 локусов (78 точек в гене *PER2*, 25 – в *PER3* и 7 – в *PER1*), находящихся под давлением отбора. При анализе гена *PER1* обнаружено 8 выбросов при межгрупповом сравнении жителей Южной Азии, проживающих в Пекине (CHB), с жителями Южной Азии, проживающими в Юньнани (CDX) (рис. 1). Кроме того, при межгрупповом сравнении жителей Восточной Азии, проживающих на территории Бангладеша (BEB), с жителями Восточной Азии, проживающими на территории Шри-Ланки (STU), и жителей Восточной Азии, проживающих на территории Бангладеша (BEB), с жителями Восточной Азии, проживающими на территории Хьюстона, штат Техас (GIH), также идентифицированы четыре участка под давлением отбора (см. рис. 1).

Обнаруженные участки вовлечены в процессы, способствующие предрасположенности к развитию большого депрессивного расстройства, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, зависимости от употребления алкогольных напитков, рака груди и долголетию (см. Приложение)¹.

Хотелось бы уделить внимание точкам, находящимся под давлением отбора у нескольких сравниваемых групп. Такие SNP идентифицированы при межгрупповом сравнении жителей Восточной и Южной Азии. Найденные точки дают основание предполагать, что на сравниваемые группы оказывали воздействие схожие внешние факторы, которые, в свою очередь, имели одинаковое влияние, необходимое для адаптации исследуемых этносов. Нужно обратить внимание на выбросы в позициях chr17:8149097 (предрасположенность к развитию рака груди). Возможно, закрепление аллелей в группах сравнения жителей Вос-

точной Азии из Бангладеш (BEB) и жителей Восточной Азии из Шри-Ланки (STU), а также жителей Южной Азии из Пекина (CHB) и жителей Южной Азии из Юньнани (CDX) могло произойти вследствие преобладания влажного климата на территориях, где проживали исследуемые этносы. Согласно мнению некоторых ученых, влажный климат может стать фактором риска при развитии ряда онкологических заболеваний (Maryanaji, 2020; Guo et al., 2021; Pan et al., 2023).

При анализе гена *PER2* идентифицировано 78 точек, находящихся под давлением отбора. Выбросы были идентифицированы при сравнении всех исследуемых этносов с африканцами, а также в единичных участках при межгрупповом сравнении жителей Южной Азии и европейцев (рис. 2). При анализе точек в сравниваемых популяционных группах можно сделать вывод о сильной дифференциации африканской популяции по сравнению с другими изучаемыми этносами. Аннотация участков, находящихся под давлением отбора у нескольких сравниваемых групп, выявила участие SNP в формировании хронотипов, координации сна, предрасположенности к развитию сахарного диабета, инсульта, красной волчанки и биполярного расстройства, абсорбции холестерина в кишечнике, а также в формировании метаболического фенотипа. Более подробно связи SNP с различными заболеваниями и фенотипами у людей представлены в Приложении.

Наличие общего количества выбросов при сравнении популяционной группы африканцев и других этносов указывает на длительный период воздействия определенных внешних факторов на все изучаемые популяции. Интересно отметить, что все аллели, находящиеся под давлением отбора, оказались производными вариантами. Так как ведущая функция гена *PER2* – формирование хронотипов, можно предположить, что выявление общего массива точек, находящихся под давлением отбора, также объясняется действием внешних факторов, присущих местности, на которой проживали изучаемые этносы. К таким факторам можно отнести общее количество часов светового дня, действие магнитного поля, особенности климата и другие.

Идентификация локусов под давлением отбора у нескольких групп сравнения между жителями Южной Азии и африканцами, а также внутри групп жителей Южной Азии, проживающих на территории Пекина (CHB) и Юньнани (CDX), обнаружила SNP, ответственные за предрасположенность к развитию ряда заболеваний желу-

¹ Приложение см. по адресу:
<https://vavilovj-icg.ru/download/pict-2024-28/appx23.pdf>

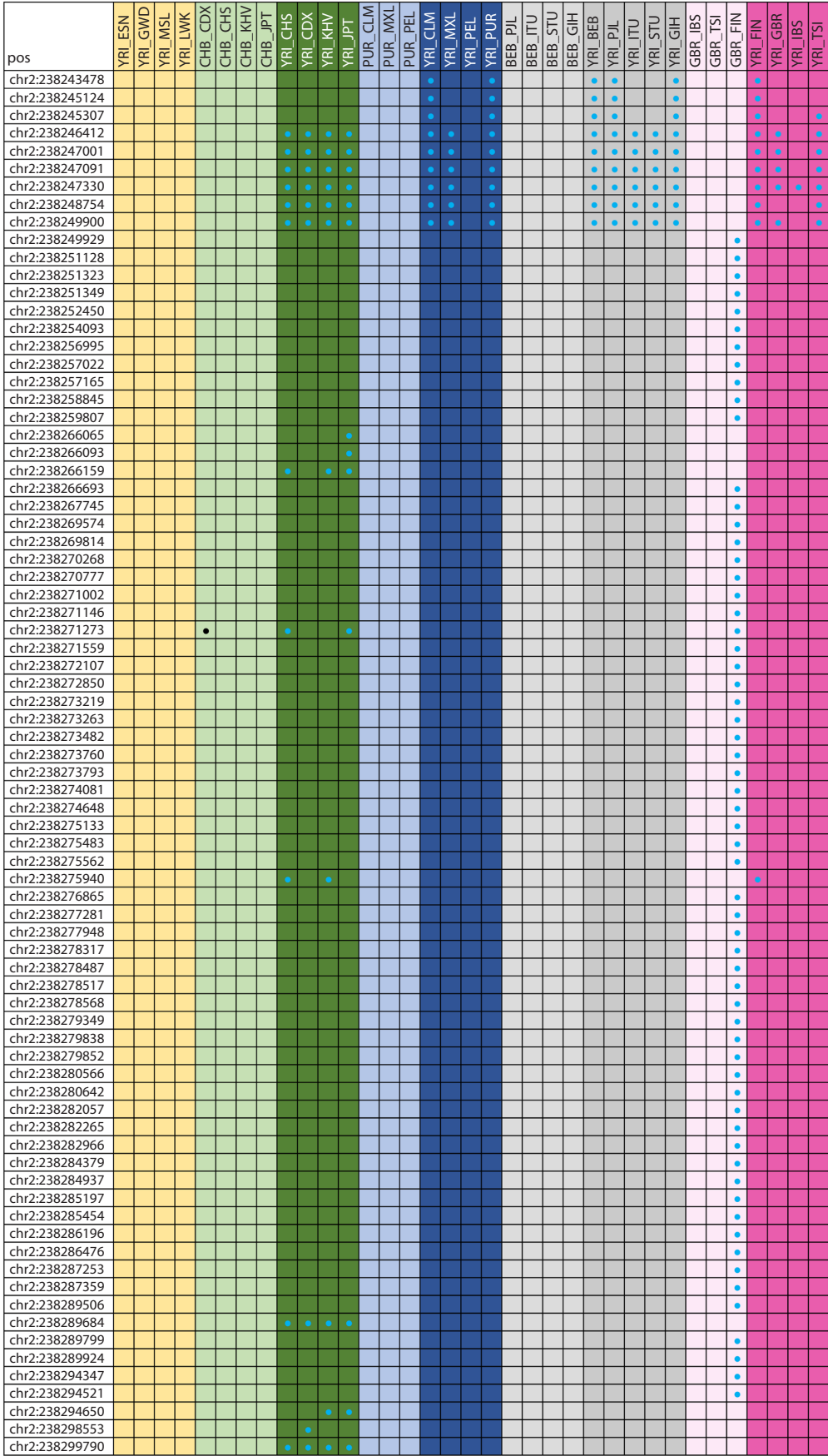


Рис. 2. Генетические варианты под давлением отбора в гене *PER2*.
Точками обозначены варианты под давлением отбора; черный цвет точек означает, что под давлением отбора оказался предковый аллель, синий цвет – производный аллель.

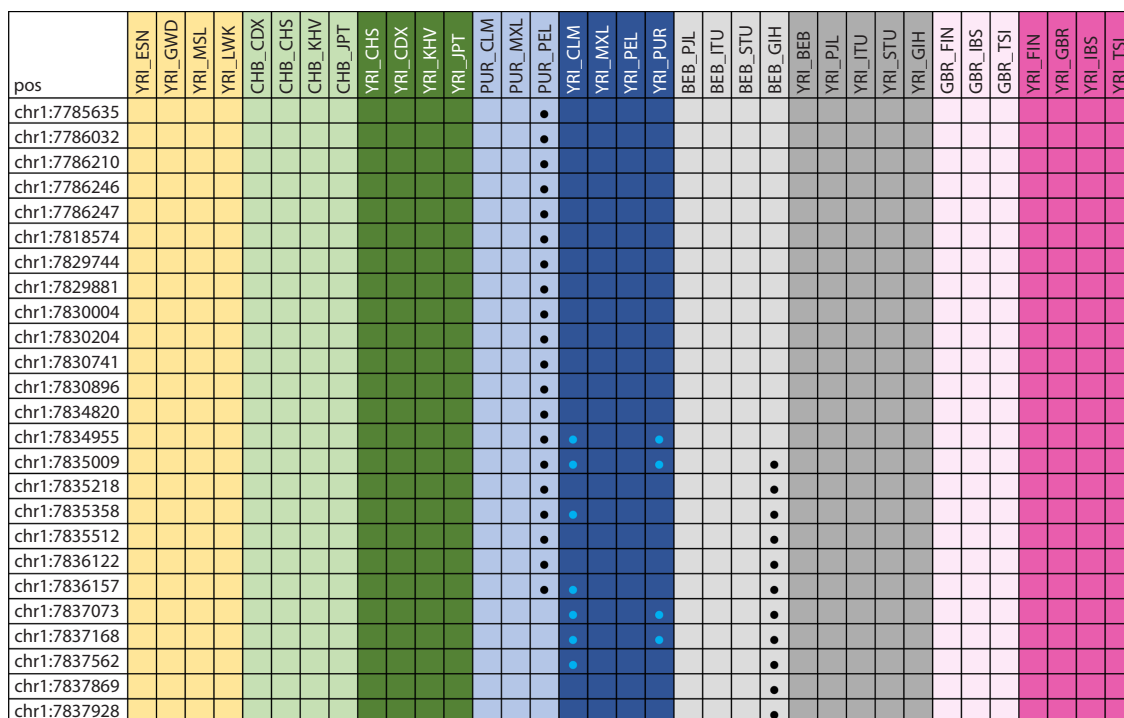


Рис. 3. Генетические варианты под давлением отбора в гене *PER3*.

Точками обозначены варианты под давлением отбора; черный цвет точек означает, что под давлением отбора оказался предковый аллель, синий цвет – производный аллель.

дочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. При этом в группах сравнения жителей Южной Азии с африканцами были идентифицированы производные аллели, а при сравнении жителей Южной Азии внутри подгрупп (в зависимости от региона проживания) – предковый аллель. Наибольший интерес представляет выброс в chr2:238289684, обнаруженный при сравнении жителей Южной Азии с африканцами: он ассоциируется с системной красной волчанкой, которую вызывают такие нарушения, как гормональный дисбаланс в период полового созревания, стресс, а также внешние средовые факторы, а именно воздействие солнца и вирусные инфекции (Quaglia et al., 2021; Kim et al., 2022; Molina et al., 2022).

На наш взгляд, различный уровень вирусной нагрузки, а также аутентичные климатические условия могли сыграть ключевую роль в развитии адаптивных способностей этих этносов, таким образом, закрепив данные аллели за исследуемыми популяциями. Такая же гипотеза может объяснить закрепление локусов, ассоциированных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. В результате миграции людей с африканского континента в другие местности их гастрономические предпочтения менялись, модифицируя микробную экосистему кишечника (Clemente et al., 2015; Syromyatnikov et al., 2022). Исходя из этого, можно предположить, что болезни желудочно-кишечного тракта среди жителей Южной Азии и Африки различались вследствие отличий в микробиоме кишечника (Donin et al., 2010; Porras et al., 2021).

Проведенное исследование выявило 42 точки, находящиеся под давлением отбора в гене *PER3*, при сравнении жителей Восточной Азии, проживающих на территории

Бангладеш (BEB), с жителями Восточной Азии, проживающими в Хьюстоне, штат Техас (GIH); смешанных американцев, проживающих на территории Пуэрто-Рико (PUR), со смешанными американцами, проживающими на территории Перу (PEL); африканцев с колумбийцами (YRI_CLM) и африканцев с пуэрториканцами (YRI_PUR) (рис. 3). После проведения аннотации были обнаружены следующие ассоциации с найденными SNP: реакция на применение препаратов лития при лечении биполярного расстройства, формирование хронотипов разных типов, предрасположенность к депрессивным расстройствам, предрасположенность к развитию метаболического синдрома, вероятность развития колоректального рака, предрасположенность к развитию ожирения. Более подробно связи SNP с различными заболеваниями и фенотипами у людей представлены в Приложении.

Основная функция участков, идентифицированных нами как находящиеся под давлением отбора, – формирование хронотипа утреннего типа. Нужно отметить, что при внутреннем сравнении групп смешанных американцев и жителей Восточной Азии были идентифицированы предковые аллели, а при сравнении африканцев со смешанными американцами – производные. Возможно, ключевым отличием африканцев от смешанных американцев является особенность режима сна у представителей данных популяций. Так, среди смешанных американцев чаще преобладает вечерний хронотип, в то время как у африканцев наиболее часто встречается утренний (Egan et al., 2017). Вероятно, это связано с влиянием различных внешних факторов, таких как широта, долгота, действие магнитного поля или активность солнца.

Кроме того, полученные данные позволяют сделать предположение о влиянии внешних факторов на формирование исследуемых популяций, которое в результате привело к различному действию механизмов их адаптационных способностей. Например, обособленность популяции смешанных американцев из Лима-Кальяо (PEL) от африканцев может быть обусловлена отдаленностью нахождения данной группы людей по сравнению с другими изучаемыми этносами. Достоверно известно, что народности из других районов Латинской Америки подвергались большей ассимиляции с европейцами, по сравнению с жителями из Перу (Chacón-Duque et al., 2018). Таким образом, самобытность образовавшейся популяции сформировала наиболее обособленный генетический кластер.

Прогрессивные статистические методы, направленные на поиск локусов, находящихся под давлением отбора, позволяют ученым из разных стран проводить исследования в этой области. В их работах встречаются упоминания об отдельных SNP, идентифицированных нами в данном исследовании как находящиеся под давлением отбора. В общей сложности нами аннотировано 35 таких участков.

Исследователями выполнена работа по аннотации SNP, нахождению связи с полиморфизмами в данных точках и корреляции с некоторыми заболеваниями и физиологическими особенностями. Например, S.E. Jones с коллегами провели анализ поведенческих показателей циркадных ритмов путем анализа полногеномных данных у 697828 жителей Соединенного Королевства. Исследование позволило обнаружить новые локусы, связанные с хронотипом утреннего типа. Среди таких локусов был идентифицирован rs58574366 (2:238286196). Проведенные нами анализы продемонстрировали, что данный SNP находится под давлением отбора у групп сравнения европейцев из Соединенного Королевства (GBR) с европейцами из Финляндии (FIN). Отрицательные значения показателей расчета $x^2_{\text{re}}h^2$ дали возможность сделать вывод об выявлении производных аллелей в двух сравниваемых выборках (Jones et al., 2019).

Еще одна точка, представляющая интерес, – rs74508725 (2:238278568). Такой выброс встречается при сравнении групп европейцев из Соединенного Королевства (GBR) с европейцами из Финляндии (FIN) и несет в себе отрицательные значения, что может свидетельствовать о дифференциации данного участка внутри исследуемых групп. В работе (Kichaev et al., 2019) обнаружены ассоциации данного участка с фенотипом роста.

Локус rs2585399 (17:8151441) был идентифицирован нами как находящийся под давлением отбора при сопоставлении сразу нескольких исследуемых групп людей: жителей Восточной Азии из Бангладеш (BEB) с жителями Восточной Азии из штата Техас (GIN) и жителей Южной Азии из Пекина (CHN) с жителями Южной Азии из Юньнани (CDX). Интересным фактом является то, что в исследованиях авторов были найдены ассоциации данного SNP с большим депрессивным расстройством. Анализ транскриптомных ассоциаций позволил обнаружить значительные ассоциации с экспрессией *NEGR1* в гипоталамусе и *DRD2* в прилежащем ядре (Levey et al., 2021).

Еще одним сигналом отбора, изученным ранее, оказался rs228654 (1:7837168). Однако необходимо отметить, что в результате сравнения популяционных групп африканцев и смешанных американцев YRI (Ибадане, Нигерия) с CLM (Медельин, Колумбия) и YRI (Ибадане, Нигерия) с PUR (Пуэрто-Рико) были выявлены отрицательные значения показателей ЕНН, что говорит о наличии производного аллеля между группами. Напротив, между группами жителей Восточной Азии, проживающих в Техасе (BEB), и жителей Восточной Азии, проживающих в Бангладеш (GIN), был обнаружен положительный отбор, что свидетельствует о наличии предкового аллеля. Группа исследователей во главе с P.R. Jansen провела анализ генома человека с целью получения информации о путях, тканях и типах клеток, участвующих в регуляции бессонницы (Jansen et al., 2019). Однонуклеотидный полиморфизм rs228654 вошел в число локусов, ассоциированных с развитием данного заболевания.

Заключение

Настоящее исследование позволяет сделать вывод о том, что условия проживания, климат и другие внешние факторы напрямую влияют на генетическую структуру популяций и варьируют в зависимости от расы и географического положения. Кроме того, многие из вариантов отбора в генах *PER1, PER2, PER3*, по-видимому, регулируют биологические процессы, которые связаны с основными современными заболеваниями, включая ожирение, онкологические заболевания, метаболический синдром, биполярное расстройство личности, депрессию, ревматоидный артрит, сахарный диабет, красную волчанку, инсульт и болезнь Альцгеймера, что делает их крайне интересными объектами для дальнейших исследований, направленных на идентификацию генетически обусловленных причин болезней человека, в том числе кардиометаболических и психических расстройств, а также онкологических заболеваний.

Список литературы / References

- Гафаров В.В., Гагулин И.В., Громова Е.А., Гафарова А.В., Панов Д.О. Ассоциация полиморфизма rs934945 гена *Per2* с нарушениями сна в мужской новосибирской популяции 25-44 лет. *Мир науки, культуры, образования*. 2016;5:283-287
- [Gafarov V.V., Gagulin I.V., Gromova E.A., Gafarova A.V., Panov D.O. Association of polymorphism rs934945 gene *Per2* with sleep disorders in the male population of Novosibirsk 25-44. *Mir Nauki, Kul'tury, Obrazovaniya = The World of Science, Culture and Education*. 2016;5:283-287 (in Russian)]
- 1000 Genomes. [WWW Document]. 2008. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/fasftp/1000genomes/> (accessed 9.6.23)
- Ahrens C.W., Rymer P.D., Stow A., Bragg J., Dillon S., Umbers K.D.L., Dudanec R.Y. The search for loci under selection: trends, biases and progress. *Mol. Ecol.* 2018;27(6):1342-1356. DOI 10.1111/mec.14549
- Azevedo P.G., Miranda L.R., Nicolau E.S., Alves R.B., Bicalho M.A.C., Couto P.P., Ramos A.V., Souza R.P., Longhi R., Friedman E., Marco L., Bastos-Rodrigues L. Genetic association of the *PERIOD3 (PER3)* Clock gene with extreme obesity. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2021;15(4):334-338. DOI 10.1016/j.orcp.2021.06.006
- Bacalini M.G., Palombo F., Garagnani P., Giuliani C., Fiorini C., Caporali L., Stanzani Maserati M., Capellari S., Romagnoli M., De Fanti S., Benussi L., Binetti G., Ghidoni R., Galimberti D., Scarpini E.,

- Arcaro M., Bonanni E., Siciliano G., Maestri M., Guarnieri B.; Italian Multicentric Group on clock genes, actigraphy in AD; Martucci M., Monti D., Carelli V., Franceschi C., La Morgia C., Santoro A. Association of rs3027178 polymorphism in the circadian clock gene *PER1* with susceptibility to Alzheimer's disease and longevity in an Italian population. *GeroScience*. 2022;44(2):881-896. DOI 10.1007/s11357-021-00477-0
- Bakoev S., Getmantseva L., Kostyunina O., Bakoev N., Prytkov Y., Usatov A., Tatarinova T.V. Genome-wide analysis of genetic diversity and artificial selection in Large White pigs in Russia. *PeerJ*. 2021;9:e11595. DOI 10.7717/peerj.11595
- Bakoev S.Y., Korobeinikova A.V., Mishina A.I., Kabieva S.S., Mitrofanov S.I., Ivashechkin A.A., Akinshina A.I., Snigir E.A., Yudin S.M., Yudin V.S., Getmantseva L.V., Anderzhanova E.A. Genomic signatures of positive selection in human populations of the *OXT*, *OXTR*, *AVP*, *AVPRIA* and *AVRIB* gene variants related to the regulation of psychoemotional response. *Genes (Basel)*. 2023;14(11): 2053. DOI 10.3390/genes14112053
- Baranger D.A.A., Ifrah C., Prather A.A., Carey C.E., Corral-Frias N.S., Drabant Conley E., Hariri A.R., Bogdan R. *PER1* rs3027172 genotype interacts with early life stress to predict problematic alcohol use, but not reward-related ventral striatum activity. *Front. Psychol.* 2016;7:464. DOI 10.3389/fpsyg.2016.00464
- Benton M.L., Abraham A., LaBella A.L., Abbot P., Rokas A., Capra J.A. The influence of evolutionary history on human health and disease. *Nat. Rev. Genet.* 2021;22(5):269-283. DOI 10.1038/s41576-020-00305-9
- Biscontin A., Zarattonello L., Russo A., Costa R., Montagnese S. Toward a molecular approach to chronotype assessment. *J. Biol. Rhythms*. 2022;37(3):272-282. DOI 10.1177/07487304221099365
- Blomeyer D., Buchmann A.F., Lascorz J., Zimmermann U.S., Esser G., Desrivieres S., Schmidt M.H., Banaschewski T., Schumann G., Laucht M. Association of *PER2* genotype and stressful life events with alcohol drinking in young adults. *PLoS One*. 2013;8(3):e59136. DOI 10.1371/journal.pone.0059136
- Bondarenko E.A., Shadrina M.I., Druzhkova T.A., Akzhigitov R.G., Gulyaeva N.V., Gekht A.B., Slominsky P.A. An association study of rs10462021 polymorphism in the clock gene *PERIOD3* and different clinical types of depression. *Mol. Genet. Microbiol. Virol.* 2018; 33(1):26-29. DOI 10.3103/S0891416818010056
- Cade B.E. Variation and selection in human circadian clock genes. Doctoral Thesis. University of Surrey, 2010
- Carlson C.S., Thomas D.J., Eberle M.A., Swanson J.E., Livingston R.J., Rieder M.J., Nickerson D.A. Genomic regions exhibiting positive selection identified from dense genotype data. *Genome Res.* 2005;15(11):1553-1565. DOI 10.1101/gr.4326505
- Carpen J.D., Archer S.N., Skene D.J., Smits M., von Schantz M. A single-nucleotide polymorphism in the 5'-untranslated region of the *hPER2* gene is associated with diurnal preference. *J. Sleep Res.* 2005;14(3):293-297. DOI 10.1111/j.1365-2869.2005.00471.x
- Chacón-Duque J.-C., Adhikari K., Fuentes-Guajardo M., Mendoza-Revilla J., Acuña-Alonso V., Barquera R., Quinto-Sánchez M., ... Poletti G., Gallo C., Bedoya G., Rothhammer F., Balding D., Hellenthal G., Ruiz-Linares A. Latin Americans show wide-spread Converso ancestry and imprint of local Native ancestry on physical appearance. *Nat. Commun.* 2018;9(1):5388. DOI 10.1038/s41467-018-07748-z
- Chang A.-M., Bjornes A.C., Aeschbach D., Buxton O.M., Gooley J.J., Anderson C., Van Reen E., Cain S.W., Czeisler C.A., Duffy J.F., Lockley S.W., Shea S.A., Scheer F.A.J.L., Saxena R. Circadian gene variants influence sleep and the sleep electroencephalogram in humans. *Chronobiol. Int.* 2016;33(5):561-573. DOI 10.3109/0742-0528.2016.1167078
- Chang Y.-C., Chiu Y.-F., Liu P.-H., Hee S.W., Chang T.-J., Jiang Y.-D., Lee W.-J., Lee P.-C., Kao H.-Y., Hwang J.-J., Chuang L.-M. Genetic variation in the *NOC* gene is associated with body mass index in Chinese subjects. *PLoS One*. 2013;8(7):e69622. DOI 10.1371/journal.pone.0069622
- Chappuis S., Ripperger J.A., Schnell A., Rando G., Jud C., Wahli W., Albrecht U. Role of the circadian clock gene *Per2* in adaptation to cold temperature. *Mol. Metab.* 2013;2(3):184-193. DOI 10.1016/j.molmet.2013.05.002
- Clemente J.C., Pehrsson E.C., Blaser M.J., Sandhu K., Gao Z., Wang B., Magris M., Hidalgo G., Contreras M., Noya-Alarcón Ó., Lander O., McDonald J., Cox M., Walter J., Oh P.L., Ruiz J.F., Rodriguez S., Shen N., Song S.J., Metcalf J., Knight R., Dantas G., Dominguez-Bello M.G. The microbiome of uncontacted Amerindians. *Sci. Adv.* 2015;1(3):e1500183. DOI 10.1126/sciadv.1500183
- Dan Y.-L., Zhao C.-N., Mao Y.-M., Wu Q., He Y.-S., Hu Y.-Q., Xiang K., Yang X.-K., Sam N.B., Wu G.-C., Pan H.-F. Association of *PER2* gene single nucleotide polymorphisms with genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2021;30(5): 734-740. DOI 10.1177/0961203321989794
- Donin A.S., Nightingale C.M., Owen C.G., Rudnicka A.R., McNamara M.C., Prynne C.J., Stephen A.M., Cook D.G., Whincup P.H. Nutritional composition of the diets of South Asian, black African-Caribbean and white European children in the United Kingdom: The Child Heart and Health Study in England (CHASE). *Br. J. Nutr.* 2010;104(2):276-285. DOI 10.1017/S000711451000070X
- Egan K.J., Knutson K.L., Pereira A.C., von Schantz M. The role of race and ethnicity in sleep, circadian rhythms and cardiovascular health. *Sleep Med. Rev.* 2017;33:70-78. DOI 10.1016/j.smrv.2016.05.004
- Forbes E.E., Dahl R.E., Almeida J.R.C., Ferrell R.E., Nimgaonkar V.L., Mansour H., Sciarillo S.R., Holm S.M., Rodriguez E.E., Phillips M.L. *PER2* rs2304672 polymorphism moderates circadian-relevant reward circuitry activity in adolescents. *Biol. Psychiatry*. 2012;71(5):451-457. DOI 10.1016/j.biopsych.2011.10.012
- Gintis H., Doebeli M., Flack J. The evolution of human cooperation. *Clodinamics*. 2012;3(1):172-190. DOI 10.21237/C7CLIO3112928
- Gu Z., Wang B., Zhang Y.-B., Ding H., Zhang Y., Yu J., Gu M., Chan P., Cai Y. Association of *ARNTL* and *PER1* genes with Parkinson's disease: a case-control study of Han Chinese. *Sci. Rep.* 2015;5(1): 15891. DOI 10.1038/srep15891
- Guo H., Li X., Li W., Wu J., Wang S., Wei J. Climatic modification effects on the association between PM1 and lung cancer incidence in China. *BMC Public Health*. 2021;21(1):880. DOI 10.1186/s12889-021-10912-8
- Hancock A.M., Alkorta-Aranburu G., Witonsky D.B., Di Rienzo A. Adaptations to new environments in humans: the role of subtle allele frequency shifts. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 2010; 365(1552):2459-2468. DOI 10.1098/rstb.2010.0032
- Holipah Hinoura T., Kozaka N., Kuroda Y. The correlation between *PER3* rs2640908 polymorphism and colorectal Cancer in the Japanese population. *Appl. Cancer Res.* 2019;39(1):3. DOI 10.1186/s41241-019-0072-5
- Jansen P.R., Watanabe K., Stringer S., Skene N., Bryois J., Hammerschlag A.R., de Leeuw C.A., Benjamins J.S., Muñoz-Manchado A.B., Nagel M., Savage J.E., Tiemeier H., White T., Tung J.Y., Hinds D.A., Vacic V., Wang X., Sullivan P.F., van der Sluis S., Polderman T.J.C., Smit A.B., Hjerling-Leffler J., Van Someren E.J.W., Posthuma D. Genome-wide analysis of insomnia in 1,331,010 individuals identifies new risk loci and functional pathways. *Nat. Genet.* 2019;51(3):394-403. DOI 10.1038/s41588-018-0333-3
- Jensen J.D., Foll M., Bernatchez L. The past, present and future of genomic scans for selection. *Mol. Ecol.* 2016;25(1):1-4. DOI 10.1111/mec.13493
- Jones S.E., Lane J.M., Wood A.R., van Hees V.T., Tyrrell J., Beaumont R.N., Jeffries A.R., ... Gehrman P.R., Lawlor D.A., Frayling T.M., Rutter M.K., Hinds D.A., Saxena R., Weedon M.N. Genome-wide association analyses of chronotype in 697,828 individuals provides insights into circadian rhythms. *Nat. Commun.* 2019;10(1):343. DOI 10.1038/s41467-018-08259-7
- Kichaev G., Bhatia G., Loh P.-R., Gazal S., Burch K., Freund M.K., Schoech A., Pasaniuc B., Price A.L. Leveraging polygenic functional enrichment to improve GWAS power. *Am. J. Hum. Genet.* 2019;104(1):65-75. DOI 10.1016/j.ajhg.2018.11.008

- Kim J.-W., Kim H.-A., Suh C.-H., Jung J.-Y. Sex hormones affect the pathogenesis and clinical characteristics of systemic lupus erythematosus. *Front. Med.* 2022;9:906475. DOI 10.3389/fmed.2022.906475
- Klassmann A., Gautier M. Detecting selection using extended haplotype homozygosity (EHH)-based statistics in unphased or unpolarized data. *PLoS One.* 2022;17(1):e0262024. DOI 10.1371/journal.pone.0262024
- Kripke D.F., Nievergelt C.M., Joo E., Shekhtman T., Kelsoe J.R. Circadian polymorphisms associated with affective disorders. *J. Circadian Rhythms.* 2009;7:2. DOI 10.1186/1740-3391-7-2
- Lee H., Nah S.-S., Chang S.-H., Kim H.-K., Kwon J.-T., Lee S., Cho I.-H., Lee S.W., Kim Y.O., Hong S.-J., Kim H.-J. *PER2* is downregulated by the LPS-induced inflammatory response in synoviocytes in rheumatoid arthritis and is implicated in disease susceptibility. *Mol. Med. Rep.* 2017;16(1):422-428. DOI 10.3892/mmr.2017.6578
- Lesicka M., Jabłońska E., Wiecek E., Peplowska B., Gromadzińska J., Seroczyńska B., Kalinowski L., Skokowski J., Reszka E. Circadian gene polymorphisms associated with breast cancer susceptibility. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(22):5704. DOI 10.3390/ijms20225704
- LeVan T.D., Xiao P., Kumar G., Kupzyk K., Qiu F., Klinkenbiel D., Eudy J., Cowan K., Berger A.M. Genetic variants in circadian rhythm genes and self-reported sleep quality in women with breast cancer. *J. Circadian Rhythms.* 2019;17(1):184. DOI 10.5334/jcr.184
- Levey D.F., Stein M.B., Wendt F.R., Pathak G.A., Zhou H., Aslan M., Quaden R., Harrington K.M., Nuñez Y.Z., Overstreet C., Radhakrishnan K., Sanacora G., McIntosh A.M., Shi J., Shringarpure S.S., Concato J., Polimanti R., Gelernter J. Bi-ancestral depression GWAS in the Million Veteran Program and meta-analysis in >1.2 million individuals highlight new therapeutic directions. *Nat. Neurosci.* 2021;24(7):954-963. DOI 10.1038/s41593-021-00860-2
- Levrin O., Randesi M., Rotrosen J., Ott J., Adelson M., Kreek M.J. A 3' UTR SNP rs885863, a *cis*-eQTL for the circadian gene *VIPR2* and lincRNA 689, is associated with opioid addiction. *PLoS One.* 2019;14(11):e0224399. DOI 10.1371/journal.pone.0224399
- Liberman A.R., Kwon S.B., Vu H.T., Filipowicz A., Ay A., Ingram K.K. Circadian clock model supports molecular link between *PER3* and human anxiety. *Sci. Rep.* 2017;7(1):9893. DOI 10.1038/s41598-017-07957-4
- Lin E., Kuo P.-H., Liu Y.-L., Yang A.C., Kao C.-F., Tsai S.-J. Effects of circadian clock genes and health-related behavior on metabolic syndrome in a Taiwanese population: Evidence from association and interaction analysis. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173861. DOI 10.1371/journal.pone.0173861
- Lopez M.E., Neira R., Yáñez J.M. Applications in the search for genomic selection signatures in fish. *Front. Genet.* 2015;5:458. DOI 10.3389/fgene.2014.00458
- Maryanaji Z. The effect of climatic and geographical factors on breast cancer in Iran. *BMC Res. Notes.* 2020;13(1):519. DOI 10.1186/s13104-020-05368-9
- McCarthy M.J., Welsh D.K. Cellular circadian clocks in mood disorders. *J. Biol. Rhythms.* 2012;27(5):339-352. DOI 10.1177/0748730412456367
- Melhuish Beaupre L.M., Gonçalves V.F., Zai C.C., Tiwari A.K., Harripaul R.S., Herbert D., Freeman N., Müller D.J., Kennedy J.L. Genome-wide association study of sleep disturbances in depressive disorders. *Mol. Neuropsychiatry.* 2020;5(Suppl. 1):34-43. DOI 10.1159/000505804
- Min W., Tang N., Zou Z., Chen Y., Zhang X., Huang Y., Wang J., Zhang Y., Zhou B., Sun X. A panel of rhythm gene polymorphisms is involved in susceptibility to type 2 diabetes mellitus and bipolar disorder. *Ann. Transl. Med.* 2021;9(20):1555. DOI 10.21037/atm-21-4803
- Miranda A., Shekhtman T., McCarthy M., DeModena A., Leckband S.G., Kelsoe J.R. Study of 45 candidate genes suggests *CACNG2* may be associated with lithium response in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 2019;248:175-179. DOI 10.1016/j.jad.2019.01.010
- Molina E., Gould N., Lee K., Krimins R., Hardenbergh D., Timlin H. Stress, mindfulness, and systemic lupus erythematosus: An overview and directions for future research. *Lupus.* 2022;31(13):1549-1562. DOI 10.1177/09612033221122980
- National Library of Medicine (US) [WWW Document]. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> (accessed 9.17.23)
- Nielsen R. Molecular signatures of natural selection. *Annu. Rev. Genet.* 2005;39(1):197-218. DOI 10.1146/annurev.genet.39.073003.112420
- Pan Z., Yu L., Shao M., Ma Y., Cheng Y., Wu Y., Xu S., Zhang C., Zhu J., Pan F., Sun G. The influence of meteorological factors and total malignant tumor health risk in Wuhu city in the context of climate change. *BMC Public Health.* 2023;23(1):346. DOI 10.1186/s12889-023-15200-1
- Porras A.M., Shi Q., Zhou H., Callahan R., Montenegro-Bethancourt G., Solomons N., Brito I.L. Geographic differences in gut microbiota composition impact susceptibility to enteric infection. *Cell Rep.* 2021;36(4):109457. DOI 10.1016/j.celrep.2021.109457
- Purcell S., Neale B., Todd-Brown K., Thomas L., Ferreira M.A.R., Bender D., Maller J., Sklar P., de Bakker P.I.W., Daly M.J., Sham P.C. PLINK: A tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am. J. Hum. Genet.* 2007;81(3):559-575. DOI 10.1086/519795
- Qu F., Qiao Q., Wang N., Ji G., Zhao H., He L., Wang H., Bao G. Genetic polymorphisms in circadian negative feedback regulation genes predict overall survival and response to chemotherapy in gastric cancer patients. *Sci. Rep.* 2016;6(1):22424. DOI 10.1038/srep22424
- Quaglia M., Merlotti G., De Andrea M., Borgogna C., Cantaluppi V. Viral infections and systemic lupus erythematosus: new players in an old story. *Viruses.* 2021;13(2):277. DOI 10.3390/v13020277
- Rijo-Ferreira F., Takahashi J.S. Genomics of circadian rhythms in health and disease. *Genome Med.* 2019;11(1):82. DOI 10.1186/s13073-019-0704-0
- Sabeti P.C., Reich D.E., Higgins J.M., Levine H.Z.P., Richter D.J., Schaffner S.F., Gabriel S.B., Platko J.V., Patterson N.J., McDonald G.J., Ackerman H.C., Campbell S.J., Altshuler D., Cooper R., Kwiatkowski D., Ward R., Lander E.S. Detecting recent positive selection in the human genome from haplotype structure. *Nature.* 2002;419(6909):832-837. DOI 10.1038/nature01140
- Sakurada K., Konta T., Takahashi S., Murakami N., Sato H., Murakami R., Watanabe M., Ishizawa K., Ueno Y., Yamashita H., Kayama T. Circadian clock gene polymorphisms and sleep-onset problems in a population-based cohort study: The yamagata study. *Tohoku J. Exp. Med.* 2021;255(4):325-331. DOI 10.1620/tjem.255.325
- Saravanan K.A., Panigrahi M., Kumar H., Bhushan B., Dutt T., Mishra B.P. Selection signatures in livestock genome: A review of concepts, approaches and applications. *Livest. Sci.* 2020;241:104257. DOI 10.1016/j.livsci.2020.104257
- Schroor M.M., Plat J., Mensink R.P. Relation between single nucleotide polymorphisms in circadian clock relevant genes and cholesterol metabolism. *Mol. Genet. Metab.* 2023;138(4):107561. DOI 10.1016/j.ymgme.2023.107561
- Shareefa D. Genetic analysis of bipolar disorder and alcohol use disorder. Doctoral Thesis. University of Cape Town, 2015
- Shi Y., Liu Y., Yang L., Yan J. A mathematical model to characterize the role of light adaptation in mammalian circadian clock. *Front. Mol. Biosci.* 2021;8:681696. DOI 10.3389/fmolb.2021.681696
- Soria V., Martínez-Amorós È., Escaramis G., Valero J., Pérez-Egea R., García C., Gutiérrez-Zotes A., Puigdemont D., Bayés M., Crespo J.M., Martorell L., Vilella E., Labad A., Vallejo J., Pérez V., Menchón J.M., Estivill X., Gratacòs M., Urretavizcaya M. Differential association of circadian genes with mood disorders: *CRY1* and *NPAS2* are associated with unipolar major depression and *CLOCK* and *VIP* with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(6):1279-1289. DOI 10.1038/npp.2009.230

- Syromyatnikov M., Nesterova E., Gladkikh M., Smirnova Y., Gryaznova M., Popov V. Characteristics of the gut bacterial composition in people of different nationalities and religions. *Microorganisms*. 2022;10(9):1866. DOI 10.3390/microorganisms10091866
- Szpiech Z.A. Selscan 2.0: scanning for sweeps in unphased data. *bioRxiv*. 2021. DOI 10.1101/2021.10.22.465497
- Voight B.F., Kudaravalli S., Wen X., Pritchard J.K. A map of recent positive selection in the human genome. *PLoS Biol*. 2006;4(3):e72. DOI 10.1371/journal.pbio.0040072
- Wang W.M., Yuan P., Wang J.Y., Ma F., Fan Y., Li Q., Zhang P., Xu B.H. Association of genetic variations of circadian clock genes and risk of breast cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2013;35(3):236-239. DOI 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.03.017
- Wen M., Jiang X., She H., Han C., Pei Z., Cai Y., Zhang T. The *Per2* polymorphism rs10462023 is associated with the risk of stroke in a Chinese population. *Biol. Rhythm Res*. 2015;46(4):545-551. DOI 10.1080/09291016.2015.1026675
- Xu L., Bickhart D.M., Cole J.B., Schroeder S.G., Song J., Tassell C.P., Sonstegard T.S., Liu G.E. Genomic signatures reveal new evidences for selection of important traits in domestic cattle. *Mol. Biol. Evol*. 2015;32(3):711-725. DOI 10.1093/molbev/msu333
- Zhang L., Ptáček L.J., Fu Y.-H. Diversity of human clock genotypes and consequences. 2013;119:51-81. DOI 10.1016/B978-0-12-396971-2.00003-8
- Zheng W., He Y., Guo Y., Yue T., Zhang H., Li J., Zhou B., Zeng X., Li L., Wang B., Cao J., Chen L., Li C., Li H., Cui C., Bai C., Baimakangzhuo, Qi X., Ouzhuluobu, Su B. Large-scale genome sequencing redefines the genetic footprints of high-altitude adaptation in Tibetans. *Genome Biol*. 2023;24(1):73. DOI 10.1186/s13059-023-02912-1

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 31.01.2024. После доработки 25.06.2024. Принята к публикации 26.06.2024.