



ДОЛГОВРЕМЕННЫЕ ГЕН-СРЕДОВЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ГЕНЕТИКА НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА В ПОПУЛЯЦИЯХ КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ СЕВЕРО-ВОСТОКА АЗИИ

© Б.А. Малярчук

ФГБУН «Институт биологических проблем Севера» ДО РАН, Магадан

Для цитирования: Малярчук Б.А. Долговременные ген-средовые взаимодействия и генетика нарушений метаболизма в популяциях коренного населения Северо-Востока Азии // Экологическая генетика. – 2018. – Т. 16. – № 2. – С. 30–35. doi: 10.17816/ecogen16230-35.

Поступила в редакцию: 05.04.2018

Принята в печать: 14.06.2018

✿ Представлен обзор особенностей полиморфизма генов липидного и углеводного обмена в популяциях коренного населения Сибири. Описаны наиболее значимые генетические изменения в популяциях коренного населения Северо-Востока Азии (эскимосов, чукчей и коряков), связанные с долговременной адаптацией к экстремальным условиям природной среды и особенностям диеты. Часть генетической вариабельности коренного населения этого региона представлена вариантами полиморфизма, связанными с метаболическими заболеваниями (недостаточность карнитин пальмитоил-трансферазы 1А, панкреатической амилазы, сахаразы-изомальтазы, трегалазы), которые вызваны сменой традиционной белково-липидной диеты на «европейскую» углеводную. В современных условиях крайне важным представляется проведение широкомасштабного генетического тестирования коренного населения Крайнего Севера.

✿ **Ключевые слова:** генетический полиморфизм; популяции человека; адаптивная эволюция; метаболические заболевания; Сибирь.

LONG-TERM GENE-ENVIRONMENT INTERACTIONS AND GENETICS OF METABOLIC DISORDERS IN ABORIGINAL POPULATIONS OF NORTHEAST ASIA

© B.A. Malyarchuk

Institute of Biological Problems of the North, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia

For citation: Malyarchuk BA. Long-term gene-environment interactions and genetics of metabolic disorders in aboriginal populations of Northeast Asia. *Ecological genetics*. 2018;16(2):30-35. doi: 10.17816/ecogen16230-35.

Received: 05.04.2018

Accepted: 14.06.2018

✿ A review of features of polymorphism of lipid and carbohydrate metabolism genes in aboriginal populations of Siberia is presented. The most significant genetic changes in aboriginal populations of Northeast Asia (Eskimos, Chukchi and Koryaks) are described, related to long-term adaptation to extreme conditions of the natural environment and dietary characteristics. Part of the genetic variability of aboriginal populations of this region is represented by polymorphisms associated with metabolic disorders (deficiency of carnitine palmitoyltransferase 1A, pancreatic amylase, sucrase-isomaltase, trehalase) caused by the change of the traditional protein-lipid diet to “European” carbohydrate one. In modern conditions, it is extremely important to perform large-scale genetic testing of aboriginal populations of the Far North.

✿ **Keywords:** genetic polymorphism; human populations; adaptive evolution; metabolic disorders; Siberia.

ВВЕДЕНИЕ

Коренное население Северо-Восточной Азии представлено несколькими этническими группами, сформировавшимися на Крайнем Севере в разное время и поэтому находящимися на разных этапах адаптации к суровому климату и ограниченному ресурсу пищи, предоставленному им северной природой. Наибольшее влияние экологических факторов испытали предки современных эскимосов, алеутов, чукчей, коряков и ительменов, заселившие Северо-Восток Азии несколько тыся-

челетий назад. Эвены, эвенки и якуты — относительно недавние переселенцы, появившиеся на территории Крайнего Севера лишь пять-шесть столетий назад. Между тем, по данным физиолого-биохимических исследований, все коренное население Северо-Восточной Азии отличается от более южных сибирских народов особым «полярным» типом метаболизма, который сформировался на основе липидно-белковой диеты и характеризуется повышенной ролью липидов (относительно углеводов) как источника энергии [1]. Недав-

ние генетические исследования показали, что в процессе адаптации наиболее значимые в функциональном отношении изменения произошли в геномах самых древних обитателей Крайнего Севера — эскимосов, чукчей и коряков [2–9].

ДЕФИЦИТ КАРНИТИН ПАЛЬМИТОИЛТРАНСФЕРАЗЫ 1А У КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ КРАЙНЕГО СЕВЕРО-ВОСТОКА АЗИИ

Ген *CPT1A* кодирует карнитин пальмитоилтрансферазу 1А — один из ключевых ферментов транспорта в митохондрии жирных кислот для их последующего бета-окисления. Исследования полиморфизма этого гена получили большую популярность после обнаружения высокой (более 70 %) частоты нуклеотидной замены G → A в локусе rs80356779 гена *CPT1A* у американских и гренландских эскимосов [10–12]. Эта мутация, называемая также «арктической», приводит к аминокислотной замене пролина на лейцин в позиции 479 (P479L). Оказалось, что и на Северо-Востоке Азии частота варианта rs80356779-A довольно высока: 66 % — у коряков, 56 % — у чукчей и 30 % — у охотских эвенов [6]. Поддержанию такой высокой частоты варианта rs80356779-A, как показали несколько исследований, способствует отбор, связанный, скорее всего, с адаптацией к традиционной диете коренных жителей Крайнего Севера [2, 3]. Как известно, основными продуктами питания эскимосов, а также береговых чукчей и коряков издревле были мясо и жир ластоногих и китов. Поскольку «арктическая» диета смещена в сторону повышенного содержания липидов и белков, то ее использование сопровождается высоким уровнем кетогенеза, при котором отсутствует необходимость в высокой активности ферментов метаболизма жирных кислот. Действительно, биохимические исследования продемонстрировали, что аминокислотная замена P479L приводит к снижению каталитической активности фермента, что вполне оправданно в условиях избытка омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, которыми богата традиционная диета коренного населения Крайнего Севера [10]. Таким образом, носители мутации P479L в большей степени защищены от чрезмерно высоких уровней окисления жирных кислот и кетогенеза в условиях постоянной «кетогенной диеты» [13]. Вместе с тем при наличии постоянного дефицита углеводов в пище такого рода традиционная диета северных аборигенов вполне позволяла получать необходимую для поддержания жизни энергию из липидов и белков. Однако, несмотря на жирную пищу, в сыворотке крови представителей этих народов наблюдаются довольно низкие уровни холестерина и липидов [11, 12]. Это, по-видимому, свидетельствует о том, что в эволюции коренных народов Крайнего Севера важную роль играли сопряженные процессы адаптации к диете и экстремальным факторам среды, что позволило выработать оптималь-

ные механизмы терморегуляции и липидного обмена в суровых условиях Арктики и Субарктики.

В современных условиях, однако, традиционная диета коренных народов Крайнего Севера оказалась в значительной мере нарушенной — она хотя и базируется на продуктах морского промысла и оленеводства, но значительно обеднена по составу и не сбалансирована [14]. Появление в пище большого количества углеводов привело к бесполезности «арктической» замены P479L. Более того, эта аминокислотная замена стала вредной, поскольку среди американских эскимосов — носителей «арктической» мутации в гомозиготном состоянии — выявлены случаи заболеваний, связанных с дефицитом фермента *CPT1A* и, как следствие, с гипокетонной гипогликемией и синдромом внезапной детской смерти [10]. Кроме этого, носители «арктического» варианта гена *CPT1A* имели большую предрасположенность к бактериальным инфекциям респираторного тракта, ожирению, диабету 2-го типа, стеатогепатозу и осложненному течению беременности [15]. Таким образом, для детей коренного населения Крайнего Северо-Востока Азии в дополнение к общероссийскому стандартному набору болезней неонатального скрининга необходимо обязательное обследование на наличие *CPT1A*-дефицита — выявление нуклеотидной замены G → A в локусе rs80356779 гена *CPT1A*. При обнаружении гомозиготного носительства указанной мутации (генотип rs80356779-AA) ребенку должен быть установлен диагноз «Врожденный дефицит карнитин пальмитоилтрансферазы 1А типа». Следует отметить, что проведенные ранее исследования показали, что гомозиготные по «арктической» мутации генотипы встречаются с частотой 47 % у коряков, 33 % у чукчей и 8 % у охотских эвенов [6]. У эскимосов гомозиготные генотипы выявлены с частотами от 40 до 70 % в различных популяциях Аляски, Канады и Гренландии [10–12]. Между тем, учитывая важность этой мутации, необходимо существенно расширить размеры выборки обследованных индивидуумов из различных популяций коренного населения Северо-Восточной Азии.

Имеющиеся на данный момент данные позволяют считать, что «арктическая» мутация гена *CPT1A* распространялась среди коренного населения Арктического региона как минимум на протяжении последних четырех тысячелетий [3]. Согласно палеогеномным данным, «арктическая» мутация отсутствовала у представителей позднего палеолита Сибири (стоянка Мальта, 24 тыс. лет назад) [16] и культуры Кловис из Западной Монтаны (12,6 тыс. лет назад) [17], однако она была обнаружена в гетерозиготном виде в геноме палеоэскимоса — представителя культуры Саккак из Гренландии (4 тыс. лет назад) [18]. С частотой примерно 50 % «арктический» вариант гена *CPT1A* выявлен у канадских и гренландских эскимосов, представляющих древнеэскимосскую культуру Дорсет (начало I тыс. до н. э. —

начало II тыс. н. э.) [18]. Таким образом, минимальный возраст «арктической» мутации составляет примерно 4 тыс. лет. Между тем результаты молекулярного датирования показали намного более широкий диапазон времени возникновения этой мутации — от 3 до 23 тыс. лет [3].

Предполагается, что распространению «арктической» мутации в популяциях коренного населения Северо-Восточной Азии способствовали процессы расширения эскимосской культуры морского зверобойного промысла [6]. В пользу этого предположения свидетельствуют некоторые новые данные, полученные при исследовании популяций Сибири и Дальнего Востока. Так, наряду с высокими частотами «арктического» варианта гена *CPT1A* в популяциях эскимосов, чукчей и коряков, случаи этой мутации были зарегистрированы с частотой 1 % у эвенков Якутии [6] и с частотой 0,9 % у долгано-нганасанского населения Таймыра [19]. Недавно эта же мутация была обнаружена с частотой 10,3 % у нанайцев провинции Хэйлуцзян (Северо-Восточный Китай) [20]. В соседних популяциях дауров, маньчжуров и эвенков, а также у корейцев, монголов и китайцев провинции Хэйлуцзян эта мутация отсутствовала. Присутствие с низкой частотой варианта rs80356779-A у коренного населения Таймыра может объясняться миграциями древних эскимосов далеко на запад Арктического побережья. Так, согласно археологическим данным, результаты анализа инвентаря стоянки Маймече позволяют предполагать, что примерно 3 тыс. лет назад на Таймыр проникали группы морских охотников из Берингоморья [21]. Сопряженная с распространением морского зверобойного промысла эскимосская экспансия с севера на юг вдоль побережья Охотского моря также неоднократно отмечалась археологами [22, 23]. Согласно лингвистическим данным, эскимосский языковой субстрат прослеживается в языках многих народов Приохотья, Сахалина и Приамурья [24]. Таким образом, присутствие «арктической» мутации гена *CPT1A* у нанайцев может объясняться дальними миграциями древних эскимосов на юг Дальнего Востока. Однако возможны и другие трактовки, поскольку сама проблема возникновения и распространения морского промысла лаастоногих еще глубоко не изучена и нуждается в дальнейших исследованиях [25]. В генетическом отношении, конечно, необходимо провести скрининг полиморфизма локуса rs80356779 гена *CPT1A* в популяциях современного и древнего населения Приамурья и Приморья, поскольку не исключено, что распространение «арктической» мутации не ограничивается одними лишь нанайцами из Хэйлуцзяна.

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ПОПУЛЯЦИЯХ КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ КРАЙНЕГО СЕВЕРО-ВОСТОКА АЗИИ

Долговременный дефицит углеводов в рационах питания коренного населения Крайнего Севера привел

к высокой распространенности некоторых вариантов генетического полиморфизма. Один из примеров — это высокая распространенность среди гренландских эскимосов (до 20 %) нуклеотидной замены в локусе rs61736969 гена *TBC1D4* [26, 27]. Эта мутация приводит к замене аргинина в позиции 684 на терминирующий кодон (замена R648Ter). В результате этой мутации значительно понижается концентрация переносчика глюкозы GLUT4, необходимого для транспорта глюкозы из крови в мышечную и жировую ткань. В итоге у носителей варианта 648Ter может развиваться сахарный диабет 2-го типа. По всей видимости, этот вариант полиморфизма получил широкую распространенность среди эскимосов Гренландии в результате адаптации к традиционной липидно-белковой диете [27]. Однако при переходе к современной диете, богатой углеводами, эскимосы уже не могут справиться с избытком глюкозы в крови из-за отсутствия необходимых для этого концентраций транспортеров глюкозы. Необходимо отметить, что в других популяциях мира частота замены R648Ter в локусе rs61736969 гена *TBC1D4* крайне мала — единичные случаи были отмечены в Европе, Восточной Азии и Латинской Америке (частота 0,0025 %, по данным базы ExAC (<http://exac.broadinstitute.org>)). Анализ имеющихся в нашем распоряжении генетических данных показал отсутствие этой мутации среди коренного населения Северо-Востока Азии и Сибири в целом.

Между тем в популяциях коренных жителей Северо-Востока Азии получили высокую распространенность некоторые другие варианты генетического полиморфизма. Так, у эскимосов, чукчей и коряков обнаружена максимальная частота делеции гена панкреатической амилазы *AMY2A* (частота 52 %), необходимой для расщепления крахмала, а также минимальное число копий этого гена в сочетании с пониженной копийностью гена амилазы слюны *AMY1* [5]. У 25 % коряков ген панкреатической амилазы *AMY2A* вообще отсутствует, что приводит к панкреатической недостаточности [5]. Высокая распространенность делеции гена *AMY2A* на Северо-Востоке Азии может объясняться дефицитом крахмала и дисахаридов в традиционном рационе питания коренного населения в прошлом, поскольку дефицит углеводных субстратов вполне мог привести к ослаблению отбора против делеции гена *AMY2A* [5].

Дефицитом олигосахаридов можно объяснить и высокую распространенность среди коренного населения Крайнего Севера Азии и Америки делеции динуклеотида AG в локусе rs781470490 гена сахаразы-изомальтазы (гена *SI*). Так, у канадских эскимосов частота этой делеции составляет 17 % [28], у эскимосов Гренландии — 39 % [9]. По нашим данным, частота делеции AG в локусе rs781470490 у чукчей составляет 14,3 %, у коряков — 7,3 % и у охотских эвенов — 3,5 % [7]. Между тем в других популяциях мира распространенность

этой делеции крайне мала — всего 0,0008 % согласно данным базы ExAC. Делеция в локусе rs781470490 гена *SI* приводит к преждевременной терминции синтеза сахаразы-изомальтазы и, как следствие, к полному отсутствию этого фермента. У носителей этого генетического варианта развивается недостаточность сахаразы-изомальтазы.

Еще один из малоусваиваемых коренным населением Крайнего Севера дисахаридов — трегалоза, которая содержится в высших грибах, лишайниках, водорослях и некоторых высших растениях. Ферментом, расщепляющим трегалозу, является трегалаза, кодируемая геном *TREH*. Согласно сводке А.И. Козлова [29], 10,5 % коренного населения Арктики не усваивают трегалозу, в то время как среди европейцев ее неусваиваемость составляет менее 2 %. Известно, что среди коренного населения Крайнего Севера существует традиция не принимать в пищу грибы, что может быть связано с дефицитом ферментов, метаболизирующих трегалозу. Действительно, генетические исследования показали, что у коренного населения Северо-Восточной Азии (эскимосов, чукчей и коряков) наблюдаются самые высокие среди сибирских популяций частоты (около 60 %) генетического варианта (аллеля rs2276064-А гена *TREH*), который ассоциируется с самой низкой активностью трегалазы [8]. Увеличению частоты низкоактивной трегалазы в популяциях Северо-Востока Азии мог способствовать дрейф генов, действующий в популяциях малой эффективной численности. Вместе с тем не исключено, что искусственно вызванный дефицит трегалозы в пище коренных народов Крайнего Севера (вследствие традиции отказа от грибов) также мог стать причиной увеличения частоты низкоактивной трегалазы при условии, что эта традиция существует у аборигенов Крайнего Севера на протяжении многих поколений.

В целом же следует отметить, что долговременный дефицит углеводов в традиционной диете коренного населения Северо-Востока Азии, вероятнее всего, стал причиной ослабления отбора против тех генетических вариантов, которые приводят к дефициту ферментов углеводного обмена (как, например, в генах *AMY2A*, *SI* и *TREH*). Высокой распространенности индивидов, которые не могут усваивать те или иные углеводы, также мог способствовать и дрейф генов, эффект которого намного сильнее в изолированных и малочисленных популяциях, к каковым относятся популяции коренного населения Северо-Востока Азии [3]. Между тем дефицит ферментов, метаболизирующих дисахариды, становится проблемой для здоровья коренного населения Крайнего Севера лишь в наше время — по мере изменения диеты коренных жителей Севера за счет продуктов, содержащих сахарозу, лактозу, трегалозу и т. д. Это приводит к неблагоприятным последствиям для здоровья коренных северян: повышается риск развития ожирения, метаболических и сердечно-сосудистых заболева-

ний [30–32]. Поэтому в современных условиях крайне важным представляется проведение широкомасштабного генетического тестирования коренного населения Крайнего Севера, что необходимо для выявления индивидов с наследственными дефектами генов с целью последующей диетической коррекции метаболических нарушений, вызванных генными мутациями. Такие предупредительные меры будут способствовать сохранению здоровья коренных северян.

ЛИТЕРАТУРА

1. Панин Л.Е. Энергетические аспекты адаптации. — Л.: Медицина, 1978. [Panin LE. Energeticheskie aspekty adaptatsii. Leningrad: Meditsina; 1978. (In Russ.)]
2. Cardona A, Pagani L, Antao T, et al. Genome-wide analysis of cold adaptation in indigenous Siberian populations. *PLoS One*. 2014;9(5):e98076. doi: 10.1371/journal.pone.0098076.
3. Clemente FJ, Cardona A, Inchley CE, et al. A Selective Sweep on a Deleterious Mutation in CPT1A in Arctic Populations. *Am J Hum Genet*. 2014;95(5):584-589. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.09.016.
4. Fumagalli M, Moltke I, Grarup N, et al. Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation. *Science*. 2015;349(6254):1343-1347. doi: 10.1126/science.aab2319.
5. Inchley CE, Larbey CD, Shwan NA, et al. Selective sweep on human amylase genes postdates the split with Neanderthals. *Sci Rep*. 2016;6:37198. doi: 10.1038/srep37198.
6. Малярчук Б.А., Деренко М.В., Денисова Г.А., Литвинов А.Н. Распространенность арктического варианта гена *CPT1A* в популяциях коренного населения Сибири // Вавиловский журнал генетики и селекции. — 2016. — Т. 20. — № 5. — С. 571–575. [Malyarchuk BA, Derenko MV, Denisova GA, Litvinov AN. Distribution of the arctic variant of the CPT1A gene in indigenous populations of Siberia. *Vavilovskii zhurnal genetiki i seleksii*. 2016;20(5):571-575. (In Russ.)] doi: 10.18699/VJ16.130.
7. Малярчук Б.А., Деренко М.В., Денисова Г.А. Частота неактивного варианта сахаразы-изомальтазы у коренного населения Северо-Восточной Азии // Генетика. — 2017. — Т. 53. — № 9. — С. 1109–1111. [Malyarchuk BA, Derenko MV, Denisova GA. The frequency of inactive sucrase-isomaltase variant in indigenous populations of Northeast Asia. *Russian journal of genetics*. 2017;53(9):1052-1054. (In Russ.)] doi: 10.7868/S0016675817090090.
8. Малярчук Б.А., Деренко М.В. Полиморфизм гена трегалазы (*TREH*) у коренного населения Сибири // Вавиловский журнал генетики и селекции. — 2017. — Т. 21. — № 8. — С. 964–968. [Malyarchuk BA, Derenko MV. Polymorphism of the trehalase gene (*TREH*)

- in native populations of Siberia. *Vavilovskii zhurnal genetiki i selektsii*. 2017;21(8):964-968. (In Russ.) doi: 10.18699/VJ17.320.
9. Pedersen CT, Lohmueller KE, Grarup N, et al. The Effect of an Extreme and Prolonged Population Bottleneck on Patterns of Deleterious Variation: Insights from the Greenlandic Inuit. *Genetics*. 2017;205(2): 787-801. doi: 10.1534/genetics.116.193821.
 10. Greenberg CR, Dilling LA, Thompson GR, et al. The paradox of the carnitine palmitoyltransferase type Ia P479L variant in Canadian Aboriginal populations. *Mol Genet Metab*. 2009;96(4):201-207. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.12.018.
 11. Rajakumar C, Ban MR, Cao H, et al. Carnitine palmitoyltransferase IA polymorphism P479L is common in Greenland Inuit and is associated with elevated plasma apolipoprotein A-I. *J Lipid Res*. 2009;50(6):1223-8. doi: 10.1194/jlr.P900001-JLR200.
 12. Lemas DJ, Wiener HW, O'Brien DM, et al. Genetic polymorphisms in carnitine palmitoyltransferase IA gene are associated with variation in body composition and fasting lipid traits in Yup'ik Eskimos. *J Lipid Res*. 2012;53(1):175-184. doi: 10.1194/jlr.P018952.
 13. Терещенко С.Ю., Смольникова М.В., Горбачева Н.Н., Шубина М.В. Наследуемый дефицит карнитин пальмитоилтрансферазы IA типа как один из вариантов митохондриальных болезней с нарушением бета-окисления жирных кислот: диагностика и терапевтическая тактика // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2014. — № 11. — С. 847–854. [Tereshchenko SY, Smolnikova MV, Gorbacheva NN, Shubina MV. Inherited deficiency of carnitine palmitoyltransferase Ia, as one of the variants of mitochondrial fatty-acid oxidation disorders with impaired fatty acids beta oxidation: diagnosis and therapeutic tactics. *International journal of applied and fundamental research*. 2014;(11): 847-854. (In Russ.)]
 14. Козлов А.И., Нувано В., Здор Э. Диета Чукотки // Химия и жизнь. — 2008. — № 4. — С. 42–45. [Kozlov AI, Nuvano V, Zdor E. Dieta Chukotki. *Khimiya i zhizn'*. 2008;(4):42-45. (In Russ.)]
 15. Gessner BD, Gillingham MB, Johnson MA, et al. Prevalence and distribution of the c.1436C->T sequence variant of carnitine palmitoyltransferase IA among Alaska Native infants. *J Pediatr*. 2011;158(1):124-129. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.07.031.
 16. Raghavan M, Skoglund P, Graf KE, et al. Upper Palaeolithic Siberian genome reveals dual ancestry of Native Americans. *Nature*. 2014;505(7481):87-91. doi: 10.1038/nature12736.
 17. Rasmussen M, Anzick SL, Waters MR, et al. The genome of a Late Pleistocene human from a Clovis burial site in western Montana. *Nature*. 2014;506(7487):225-9. doi: 10.1038/nature13025.
 18. Rasmussen M, Li Y, Lindgreen S, et al. Ancient human genome sequence of an extinct Palaeo-Eskimo. *Nature*. 2010;463(7282):757-762. doi: 10.1038/nature08835.
 19. Smolnikova MV, Tereshchenko SY, Freidin MB. The "Arctic Variant" specific mutation P479L in *CPT1A* gene predisposing to carnitine palmitoyltransferase-IA deficiency in two Russian far north aboriginal populations: A retrospective genotyping of newborn screening cards. *Mol Genet Metab*. 2015;114(3):341.
 20. Li Q, Dong K, Xu L, et al. The distribution of three candidate cold-resistant SNPs in six minorities in North China. *BMC Genomics*. 2018;19(1):134. doi: 10.1186/s12864-018-4524-1.
 21. Гурвич И.С., Симченко Ю.Б. Этногенез юкагиров // Этногенез народов Севера / Под ред. И.С. Гурвича. — М.: Наука, 1980. — С. 141–151. [Gurvich IS, Simchenko YB. Etnogenez yukagirov. In: Etnogenez narodov Severa. Ed by I.S. Gurvich. Moscow: Nauka; 1980. P. 141-145. (In Russ.)]
 22. Belfu H, Chard CS. A Prehistoric Maritime Culture of the Okhotsk Sea. *Am Antiq*. 2017;30(01):1-18. doi: 10.2307/277625.
 23. Лебединцев А.И. Древние приморские культуры Северо-Западного Приохотья. — Л.: Наука, 1990. [Lebedintsev AI. Drevnie primorskie kul'tury Severo-Zapadnogo Priokhot'ya. Leningrad: Nauka; 1990. (In Russ.)]
 24. Бурькин А.А. Следы культуры эскимосов на Охотском побережье // Системные исследования взаимосвязи древних культур Сибири и Северной Америки / Под ред. Е.А. Окладниковой. — СПб., 1996. — Вып. 4. — С. 48–59. [Burykin AA. Sledy kul'tury eskimosov na Okhotskom poberezh'e. In: Sistemnye issledovaniya vzaimosvyazi drevnikh kul'tur Sibiri i Severnoy Ameriki. Ed by E.A. Okladnikova. Saint Petersburg; 1996. Vol 4. P. 48-59. (In Russ.)]
 25. Головнев А.В. Антропология движения (древности Северной Евразии). — Екатеринбург: УрО РАН; Волот, 2009. [Golovnev AV. Antropologiya dvizheniya (drevnosti Severnoy Evrazii). Ekaterinburg: UrO RAN; Volot; 2009. (In Russ.)]
 26. Moltke I, Grarup N, Jorgensen ME, et al. A common Greenlandic TBC1D4 variant confers muscle insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2014;512(7513):190-193. doi: 10.1038/nature13425.
 27. Fumagalli M, Moltke I, Grarup N, et al. Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation. *Science*. 2015;349(6254):1343-1347. doi: 10.1126/science.aab2319.
 28. Marcadier JL, Boland M, Scott CR, et al. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: identification of a common Inuit founder mutation. *CMAJ*. 2015;187(2):102-7. doi: 10.1503/cmaj.140657.

29. Kozlov A, Vershubsky G, Borinskaya S, et al. Activity of Disaccharidases in Arctic Populations: Evolutionary Aspects Disaccharidases in Arctic Populations. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci.* 2005;24(4):473-6. doi: 10.2114/jpa.24.473.
30. Naylor JL, Schraer CD, Mayer AM, et al. Diabetes among Alaska Natives: a review. *Int J Circumpolar Health.* 2016;62(4):363-387. doi: 10.3402/ijch.v62i4.17581.
31. Arbour L, Asuri S, Whittome B, et al. The Genetics of Cardiovascular Disease in Canadian and International Aboriginal Populations. *Can J Cardiol.* 2015;31(9):1094-1115. doi: 10.1016/j.cjca.2015.07.005.
32. Козлов А.И., Козлова М.А., Вершубская Г.Г., Шилов А.Б. Здоровье коренного населения Севера РФ: на грани веков и культур. — Пермь: ОТ и ДО, 2013. [Kozlov AI, Kozlova MA, Vershubskaya GG, Shilov AB. Zdorov'e korenogo naseleniya Severa RF: na grani vekov i kul'tur. Perm': OT i DO; 2013. (In Russ.)]

✪ Информация об авторах

Борис Аркадьевич Малярчук — д-р биол. наук, зав. лаб., лаборатория генетики. ФГБУН «Институт биологических проблем Севера» ДВО РАН, Магадан. E-mail: malyarchuk@ibpn.ru.

✪ Information about the authors

Boris A. Malyarchuk — PhD, ScD, Head, Genetics Laboratory, Institute of Biological Problems of the North, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia. E-mail: dyuzhikova@mail.ru.