УДК 575.224.22

ПОЛИМОРФИЗМ И ГАПЛОТИПИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ГЕНОВ *PSCA* И *IGF1* У КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ СИБИРИ

Б. А. Малярчук, М. В. Деренко

ФГБУН Институт биологических проблем Севера ДВО РАН, г. Магадан

E-mail: malyarchuk@ibpn.ru

В популяциях коренного населения Сибири исследован полиморфизм генов *PSCA* и *IGF1*, варианты которых ассоциируются с повышенным риском возникновения рака желудка у населения Восточной Азии. Для исследования вопроса о том, связана ли высокая частота вариантов rs2294008-Т гена *PSCA* и rs6218-G гена *IGF1* у коренного населения Северо-Восточной Сибири (у эскимосов, чукчей и коряков) с распространением определенных гаплотипов этих генов, нами проведен анализ полиморфизма экзонов и прилегающих к ним интронных участков генов. Показано, что высокая частота варианта rs2294008-Т у коренных жителей Северо-Восточной Сибири обусловлена преобладанием у них целой группы широко распространенных в различных регионах Сибири гаплотипов, несущих этот вариант полиморфизма. Анализ гаплотипов гена *IGF1* показывает, что высокая частота варианта rs6218-G у коренного населения Северо-Восточной Сибири связана с накоплением лишь одного гаплотипа, который встречается, хотя и с меньшей частотой, также и во всех остальных региональных группах населения Сибири. Таким образом, по всей видимости, только в случае гена *IGF1* и его гаплотипа, несущего вариант rs6218-G, возможно участие отбора в формировании популяционной структуры коренного населения Северо-Восточной Сибири.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, гены *PSCA* и *IGF1*, популяции человека, факторы эволюции, Сибирь.

DOI: 10.34078/1814-0998-2019-3-103-108

Проведенные ранее исследования геномного полиморфизма коренного населения Сибири показали, что на северо-востоке (в популяциях эскимосов, чукчей и коряков) наблюдаются повышенные частоты нуклеотидных замен в различных генах, отвечающих за энергетический метаболизм, липидный и углеводный обмен (Cardona et al., 2014; Clemente et al., 2014; Inchley et al., 2016; Малярчук и др., 2016; Pagani et al., 2016; Малярчук, Деренко, 2017а, б). Одной из причин накопления определенных генетических вариантов у коренного населения Северо-Востока Сибири мог быть отбор, связанный с долговременной адаптацией популяций к суровым климатическим условиям, а также к традиционной диете, для которой характерен избыток жиров и белков и дефицит углеводов. Однако повышение частоты генетических вариантов могло произойти в силу случайных причин, связанных с действием дрейфа генов, эффект которого намного сильнее

в популяциях малой эффективной численности, каковыми являются коренные народы Северо-Востока Сибири (Clemente et al., 2014).

Среди генетических вариантов, встречающихся с повышенной частотой у эскимосов, чукчей и коряков, примечательны варианты rs2294008-Т гена *PSCA* и rs6218-G гена *IGF1*, которые ассоциируются с высоким риском возникновения рака желудка у населения Восточной Азии. Для гена *PSCA*, кодирующего антиген стволовых клеток простаты, была показана связь с развитием диффузного типа рака желудка у японцев (Sakamoto et al., 2008). Результаты мета-анализа опубликованных данных позволили заключить, что вариант rs2294008-Т гена *PSCA* является фактором риска рака желудка у населения не только Восточной Азии, но и Европы (Wang et al., 2015). Кроме этого, имеются сведения об участии гена *PSCA* в развитии и других форм рака – например, мочевого пузыря, почек, поджелудочной железы, а также глиомы головного мозга (Saeki et al., 2013; Wang et al., 2015). В отношении ва-

рианта rs6218-G гена *IGF1*, кодирующего инсулиноподобный фактор роста 1, также известно, что он является фактором риска рака желудка у китайцев (Jiang et al., 2015). Насколько связаны указанные полиморфизмы с риском возникновения рака желудка среди коренного населения Северо-Востока Сибири, пока неизвестно, однако, учитывая высокие показатели смертности от рака желудка, например, у коряков (Марочко, 1994), представляется целесообразным провести детальное исследование полиморфизма генов *PSCA* и *IGF1*, основываясь на результатах полноэкзомного анализа этих генов у коренного населения Сибири.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы опубликованные ранее с участием авторов настоящей работы данные о полногеномном полиморфизме в популяциях коренного населения Северо-Восточной Сибири (эскимосы, чукчи, коряки; $N = 25$), Центральной Сибири (эвены, эвенки, якуты; $N = 29$), Южной Сибири (тувинцы, шорцы, алтайцы, буряты; $N = 28$) и Западной Сибири (кеты, ханты, манси, селькупы, ненцы, нганасаны; $N = 20$) (Pagani et al., 2016). Выполнен анализ полиморфизма всех экзонов и прилегающих к ним интронов всего гена *PSCA*, расположенного на хромосоме 8 между позициями 143751726 и 143764142, и всего гена *IGF1*, расположенного на хромосоме 12 между позициями 102789645 и 102874423. Нумерация нуклеотидов приводится согласно референтной последовательности генома человека GRCh37.p13 (hg19).

Соответствие распределения генотипов по локусам rs2294008 гена *PSCA* и rs6218 гена *IGF1* равновесию Харди – Вайнберга рассчитывали с помощью пакета программ Arlequin 3.01 (Excoffier et al., 2007). В анализе полиморфизма генов *PSCA* и *IGF1* для выявления гаплотипов из генотипов с неизвестной гаметной фазой применяли алгоритм ELB пакета программ Arlequin 3.01. Анализ медианных сетей гаплотипов прово-

дили с помощью программы Network 4.6 (www.fluxus-engineering.com). Статистическую значимость различий частот аллелей и генотипов анализируемых локусов, а также гаплотипов генов *PSCA* и *IGF1* в сравниваемых группах определяли с помощью точного критерия Фишера. Степень межпопуляционной дифференциации по частотам гаплотипов генов *PSCA* и *IGF1* оценивали с помощью значений F_{ST} (пакет программ Arlequin 3.01). В условиях нейтральности эволюционного процесса ожидается, что величина F_{ST} определяется, главным образом, генетическим дрейфом и миграциями, однако локальная адаптация может повлиять на степень межпопуляционной дифференциации и способствовать, тем самым, увеличению попарных F_{ST} -значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 приводятся данные о распространенности аллелей и генотипов по локусам rs2294008 гена *PSCA* и rs6218 гена *IGF1* в популяциях Сибири. В выборке из Северо-Восточной Сибири наблюдается очень высокая частота варианта rs2294008-T гена *PSCA* (92%). Частота этого варианта составила 100% у эскимосов ($N = 4$), 70% у чукчей ($N = 5$) и 97% у коряков ($N = 16$). По данным проекта «1000 геномов» (<http://www.1000genomes.org>) частота варианта rs2294008-T в региональных группах мира заметно ниже: 34.2% в Восточной Азии, 44.7% в Европе, 60.4% в Африке и 50% в Америке. На этом уровне вариант rs2294008-T был зарегистрирован только на юге Сибири (45%), а в объединенной сибирской выборке частота этого варианта полиморфизма составила 70% (см. табл. 1). Анализ распределения генотипов в объединенной выборке показал достоверное отклонение от равновесия Харди – Вайнберга ($p = 0.031$), что связано со снижением частоты наблюдаемых гетерозиготных вариантов и увеличением частоты гомозигот rs2294008-TT в исследуемой сибирской выборке и может объясняться гетерогенностью исследованной выборки (см. табл. 1).

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей локуса rs2294008 гена *PSCA* в популяциях Сибири
Table 1. Distribution of genotypes and allele frequencies of the rs2294008 locus of the *PSCA* gene in Siberia's populations

Популяция	N	Генотип			Аллель		Ho	He	HWE, p
		CC	CT	TT	C	T			
Северо-Восточная Сибирь	25	0	0.16	0.84	0.08	0.92	0.16	0.15	1.0
Центральная Сибирь	29	0.07	0.38	0.55	0.26	0.74	0.38	0.39	1.00
Южная Сибирь	28	0.32	0.46	0.21	0.55	0.45	0.46	0.50	0.72
Западная Сибирь	20	0.15	0.25	0.60	0.275	0.725	0.25	0.41	0.11
Сибирь в целом	102	0.14	0.32	0.54	0.30	0.70	0.32	0.42	0.031

Примечание. N – размер выборки исследованных индивидуумов; Ho и He – наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность, соответственно; HWE, p – статистическая значимость отклонения от равновесия Харди – Вайнберга (достоверно при $p < 0.05$).

По локусу rs6218 гена *IGF1* наиболее высокие частоты варианта rs6218-G также наблюдаются на северо-востоке Сибири (60%), что значительно выше, чем в других региональных выборках Сибири, а также в объединенной сибирской выборке (табл. 2). Частота варианта rs6218-G составила 87.5% у эскимосов ($N = 4$), 70% у чукчей ($N = 5$) и 50% у коряков ($N = 16$). По данным проекта «1000 геномов» с наиболее высокими частотами (26.7%) этот вариант встречается у населения Восточной Азии, а в других регионах его частота намного ниже: отсутствует в Африке, 1.1% в Европе, 8.9% в Америке. Наиболее распространенными в популяциях мира являются генотипы AA и AG, а генотип GG выявлен лишь в популяциях Восточной Азии – с частотой 7–8% у японцев и китайцев (Jiang et al., 2015). Среди исследованных нами популяций Сибири генотип GG обнаружен во всех выборках, за исключением западносибирских (см. табл. 2). Однако лишь в популяциях Северо-Восточной Сибири частота генотипа GG достигает очень высоких частот – 36% в сравнении со средневзвешенной по остальным популяциям Сибири частотой, составляющей 5.2% (различия статистически значимые – $p = 0.0003$). Анализ показывает, что в распределении генотипов ло-

нением определенных гаплотипов генов *PSCA* и *IGF1*, нами изучен полиморфизм экзонов и прилегающих к ним интронных участков. Анализ гена *PSCA* у населения Сибири показал наличие 15 переменных локусов (rs2978974, rs2976386, rs34335167, rs10956997, rs79646367, rs2294008, rs2920279, rs3736001, rs2976392, rs3736003, rs2978982, rs1045531, rs2976393, rs2976394, rs10216533). Варианты полиморфизма в этих локусах формируют 10 гаплотипов (табл. 3).

На рис. 1 показана медианная сеть гаплотипов гена *PSCA* у населения Сибири. Лишь 4 гаплотипа (SQ1, SQ2, SQ3, SQ4) отмечаются во всех сибирских региональных выборках (см. табл. 3). Вариант rs2294008-T ассоциируется с целой группой гаплотипов, три из которых (SQ1, SQ2, SQ3) распространены в различных сибирских популяциях, а три другие (SQ8, SQ9, SQ10) относятся к числу более редких. Гаплотип SQ1 статистически значимо чаще встречается на северо-востоке Сибири, чем на юге и западе ($p = 0.02$). Тем не менее высокая частота варианта rs2294008-T у коренного населения Северо-Восточной Сибири, по всей видимости, не связана с накоплением какого-либо одного гаплотипа гена *PSCA*, а обусловлена более частой распространенностью на северо-востоке целой

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей локуса rs6218 гена *IGF1* в популяциях Сибири

Table 2. Distribution of genotypes and allele frequencies of the rs6218 locus of the *IGF1* gene in Siberia's populations

Популяция	N	Генотипы			Аллели		Ho	He	HWE, p
		AA	AG	GG	A	G			
Северо-Восточная Сибирь	25	0.16	0.48	0.36	0.40	0.60	0.48	0.49	1.00
Центральная Сибирь	29	0.66	0.27	0.07	0.79	0.21	0.28	0.33	0.56
Южная Сибирь	28	0.64	0.29	0.07	0.79	0.21	0.29	0.34	0.57
Западная Сибирь	20	0.75	0.25	0	0.88	0.12	0.25	0.22	1.00
Сибирь в целом	102	0.55	0.32	0.13	0.71	0.29	0.32	0.41	0.032

Примечание. Обозначения, как в табл. 1.

куса rs6218 в объединенной сибирской выборке наблюдается статистически значимое отклонение от равновесия Харди – Вайнберга ($p = 0.032$), что, как и в случае локуса rs2294008, связано со снижением частоты наблюдаемых гетерозигот и может объясняться гетерогенностью исследованной выборки (см. табл. 2).

Для исследования вопроса о том, связана ли высокая частота аллелей rs2294008-T и rs6218-G у коренного населения Северо-Восточной Сибири с распростра-

Таблица 3. Частота гаплотипов гена *PSCA* в популяциях Сибири

Table 3. Frequency of *PSCA* gene haplotypes in Siberia's populations

Гаплотип	Северо-Восточная Сибирь	Центральная Сибирь	Южная Сибирь	Западная Сибирь
SQ1	0.32	0.21	0.125	0.1
SQ2	0.54	0.47	0.125	0.55
SQ3	0.06	0.05	0.09	0.025
SQ4	0.08	0.11	0.37	0.225
SQ5	0	0.02	0	0
SQ6	0	0.12	0.18	0.05
SQ7	0	0.02	0.02	0
SQ8	0	0.02	0.02	0
SQ9	0	0	0.05	0
SQ10	0	0	0.02	0.05

Рис. 1. Медианная сеть гаплотипов гена *PSCA* в популяциях Сибири. Гаплотипы обозначены, как в табл. 3. Размер кружков пропорционален распространенности гаплотипов среди коренного населения Сибири. Гаплотипы, характеризующиеся вариантом rs2294008-T, показаны черным цветом

Fig. 1. Median network of the *PSCA* gene haplotypes in Siberia's populations. Haplotypes are indicated as in Table 3. Each circle size is proportional to the frequency of haplotypes among aboriginal people of Siberia. Haplotypes characterized by the rs2294008-T variant are shown in black

группы гаплотипов, несущих этот вариант полиморфизма (SQ1, SQ2, SQ3), которые широко представлены в различных регионах Сибири.

Анализ полиморфизма гена *IGF1* позволил выявить 6 вариабельных локусов (rs1140655, rs184498533, rs6214, rs6218, rs6217, rs6220), которые формируют 9 гаплотипов (табл. 4).

На рис. 2 показана медианная сеть гаплотипов гена *IGF1* в популяциях Сибири. В этом случае гаплотипы SQ1, SQ2, SQ3 обнаружены во всех региональных выборках населения Сибири (см. табл. 4).

Таблица 4. Частота гаплотипов гена *IGF1* в популяциях Сибири

Table 4. Frequency of *IGF1* gene haplotypes in Siberia's populations

Гаплоглотип	Северо-Восточная Сибирь	Центральная Сибирь	Южная Сибирь	Западная Сибирь
SQ1	0.60	0.21	0.21	0.125
SQ2	0.28	0.28	0.48	0.3
SQ3	0.12	0.37	0.23	0.375
SQ4	0	0.05	0.02	0.025
SQ5	0	0.05	0	0.075
SQ6	0	0.12	0	0
SQ7	0	0.02	0.03	0.075
SQ8	0	0.02	0.02	0
SQ9	0	0	0	0.025

На северо-востоке Сибири выявлены только эти три гаплоглотипа и из них самый частый гаплоглотип SQ1. Вариант rs6218-G обнаружен в ассоциации только с этим гаплоглотипом. Анализ показывает, что гаплоглотип SQ1 статистически значимо чаще встречается на северо-востоке Сибири, чем в других сибирских региональных выборках ($p < 0.0001$), а частота гаплоглотипа SQ3 заметно выше в Центральной и Западной Сибири, чем на северо-востоке ($p < 0.01$). Таким образом, анализ распределения гаплоглотипов гена *IGF1* показывает, что высокая частота варианта rs6218-G у коренного населения Северо-Восточной Сибири связана с накоплением лишь одного гаплоглотипа SQ1, который, между тем, встречается, хотя и с меньшей частотой, во всех остальных региональных группах населения Сибири.

Исследование межпопуляционной дифференциации по частотам гаплоглотипов генов *PSCA* и *IGF1* с помощью F_{ST} -статистики показало, что высоко достоверные отличия наблюдаются только в распределении гаплоглотипов гена *IGF1*: выборка коренного населения Северо-Восточной Сибири статистически значимо отличается от всех остальных региональных выборок, а последние между собой не различаются (табл. 5).

Таблица 5. Попарные F_{ST} -различия по распределению гаплоглотипов генов *PSCA* (над диагональю) и *IGF1* (под диагональю) в популяциях Сибири

Table 5. Pairwise F_{ST} -differences in the distribution of haplotypes of *PSCA* gene (above the diagonal) and *IGF1* gene (below the diagonal) in Siberia's populations

Популяция	1	2	3	4
1. Северо-Восточная Сибирь	0	0.06*	0.34**	0.08*
2. Центральная Сибирь	0.18**	0	0.14**	0
3. Южная Сибирь	0.2**	0.006	0	0.13**
4. Западная Сибирь	0.23**	0	0.003	0

Примечание. Уровни значимости: * – $p < 0.02$, ** – $p < 0.001$.

Рис. 2. Медианная сеть гаплотипов гена *IGF1* в популяциях Сибири. Гаплотипы обозначены, как в табл. 4. Размер кружков пропорционален распространённости гаплотипов среди коренного населения Сибири. Гаплотипы, характеризующиеся вариантом rs6218-G, показаны черным цветом

Fig. 2. Median network of haplotypes of the *IGF1* gene in Siberia's populations. Haplotypes are indicated as in Table 4. Each circle size is proportional to the frequency of haplotypes among aboriginal people of Siberia. Haplotypes characterized by the rs6218-G variant are shown in black

F_{ST} -анализ гаплотипов гена *PSCA* показывает, что при попарных сравнениях все выборки статистически значимо отличаются друг от друга, кроме центрально- и западносибирской. Таким образом, только в случае гена *IGF1* и его гаплотипа, несущего вариант rs6218-G, возможно участие отбора в формировании популяционной структуры коренного населения Северо-Восточной Сибири. Между тем этот вывод является весьма предположительным, поскольку для более уверенных заключений необходимо существенно увеличить размеры выборок коренного населения Сибири. Высокая распространённость вариантов rs2294008-T гена *PSCA* и rs6218-G гена

IGF1 у коренного населения Северо-Восточной Сибири представляет большой интерес с медицинской точки зрения, поскольку эти варианты полиморфизма ассоциируются с высоким риском возникновения рака желудка у населения Восточной Азии. Поэтому в перспективе представляются актуальными исследования полиморфизма генов *PSCA* и *IGF1* не только у здорового населения, но и у больных раком желудка.

ЛИТЕРАТУРА

Малярчук Б. А., Деренко М. В. Полиморфизм гена холодового рецептора *TRPM8* у коренного населения Сибири: возможное адаптивное значение полиморфизма rs11563208 на Северо-Востоке Азии // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017а. Т. 21, № 3. С. 290–295.

Малярчук Б. А., Деренко М. В. Полиморфизм генов карнитин-ацилтрансфераз у коренного населения Сибири // Экологическая генетика. 2017б. Т. 15, № 4. С. 13–18.

Малярчук Б. А., Деренко М. В., Денисова Г. А., Литвинов А. Н. Распространённость арктического варианта гена *CPT1A* в популяциях коренного населения Сибири // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016. Т. 20, № 5. С. 571–575.

Марочко А. Ю. Злокачественные новообразования у малых народов Севера, проживающих на Дальнем Востоке России (эпидемиологическое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994. 28 с.

Cardona A., Pagani L., Antao T., et al. Genome-wide analysis of cold adaptation in indigenous Siberian populations // PLoS One. 2014. Vol. 9. e98076.

Clemente F. J., Cardona A., Inchley C. E., et al. A selective sweep on a deleterious mutation in the *CPT1A* gene in Arctic populations // Am. J. Hum. Genet. 2014. Vol. 95. P. 584–589.

Excoffier L., Laval G., Schneider S. Arlequin (version 3.0): an integrated software package for population genetics data analysis // Evol. Bioinform. Online. 2007. Vol. 1. P. 47–50.

Inchley C. E., Larbey C. D., Shwan N. A., et al. Selective sweep on human amylase genes postdates the split with Neanderthals // Sci. Rep. 2016. Vol. 6. 37198.

Jiang H., Wang H., Ge F. et al. The functional variant in the 3'UTR of *IGF1* with the risk of gastric cancer in a Chinese population // Cell Physiol. Biochem. 2015. Vol. 36. P. 884–892.

Pagani L., Lawson D. J., Jagoda E., et al. Genomic analyses inform on migration events during the peopling of Eurasia // Nature. 2016. Vol. 538. P. 238–242.

Saeki N., Ono H., Sakamoto H., Yoshida T. Genetic factors related to gastric cancer susceptibility identified using a genome-wide association study // Cancer Sci. 2013. Vol. 104. P. 1–8.

Sakamoto H., Yoshimura K., Saeki N., et al. Genetic variation in *PSCA* is associated with susceptibility to diffuse-type gastric cancer // Nat. Genet. 2008. Vol. 40. P. 730–740.

Wang M., Wang X.-J., Ma Y.-F., et al. *PSCA* rs2294008 C > T polymorphism contributes to gastric and bladder cancer risk // Ther. Clin. Risk Manag. 2015. V. 11. P. 237–245.

Поступила в редакцию 19.02.2019 г.

Поступила после доработки 21.03.2019 г.

POLYMORPHISM AND HAPLOTYPIC DIVERSITY OF *PSCA* AND *IGF1* GENES IN ABORIGINAL POPULATIONS OF SIBERIA

B. A. Malyarchuk, M. V. Derenko

Institute of Biological Problems of the North, FEB RAS, Magadan

In the aboriginal populations of Siberia, genetic polymorphism has been studied in the *PSCA* and *IGF1* genes, variants of which are associated with an increased risk of stomach cancer in the population of East Asia. To investigate whether the high frequency of rs2294008-T variant of the *PSCA* gene and rs6218-G variant of the *IGF1* gene in aboriginal populations of Northeast Siberia (among Eskimos, Chukchi, and Koryaks) is related to the distribution of certain haplotypes of these genes, we analyzed the polymorphism of the exon and adjacent intron sequences in these genes. It is shown that the high frequency of the rs2294008-T variant among the aboriginal people of Northeast Siberia is due to the predominance of the whole group of haplotypes, carrying this variant, that are widespread in various regions of Siberia. Analysis of the haplotypes of the *IGF1* gene shows that the high frequency of the rs6218-G variant in aboriginal population of Northeast Siberia is associated with the accumulation of only one haplotype, which occurs, although with a lower frequency, in all other Siberian regional groups. Thus, it seems that only in the case of the *IGF1* gene and its haplotype carrying the rs6218-G variant, the influence of selection on the formation of the population structure of Northeast Siberia's aboriginal population is possible.

Keywords: genetic polymorphism, *PSCA* and *IGF1* genes, human populations, evolutionary factors, Siberia.

REFERENCES

- Cardona, A.; Pagani, L.; Antao, T., et al., 2014, Genome-wide Analysis of Cold Adaptation in Indigenous Siberian Populations, *PLoS One*, 9, e98076.
- Clemente, F. J.; Cardona, A.; Inchley, C. E., et al., 2014, A Selective Sweep on a Deleterious Mutation in the *CPT1A* Gene in Arctic Populations, *Am. J. Hum. Genet.*, 95, 584–589.
- Excoffier, L.; Laval, G.; Schneider, S., 2007, Arlequin (Version 3.0): An Integrated Software Package for Population Genetics Data Analysis, *Evol. Bioinform. Online*, 1, 47–50.
- Inchley, C. E.; Larbey, C. D.; Shwan, N. A., et al., 2016, Selective Sweep on Human Amylase Genes Postdates the Split with Neanderthals, *Sci. Rep.*, 6, 37198.
- Jiang, H.; Wang, H.; Ge, F. et al., 2015, The Functional Variant in the 3'UTR of *IGF1* with the Risk of Gastric Cancer in a Chinese Population, *Cell Physiol. Biochem.*, 36, 884–892.
- Malyarchuk, B. A.; Derenko, M. V., 2017a, Polymorphism of the Cold Receptor Gene *TRPM8* in Native Populations of Siberia: Putative Selective Role of rs11563208 Polymorphism in Northeast Asia, *Vavilov J. Gen. & Breed.*, 21, 3, 290–295 [In Russian].
- Malyarchuk, B. A.; Derenko, M. V., 2017b, Polymorphism of the Genes Encoding for the Carnitine Acyltransferases in Native Populations of Siberia, *Ecol. Gen.*, 15, 4, 13–18 [In Russian].
- Malyarchuk, B. A.; Derenko, M. V.; Denisova, G. A.; Litvinov, A. N., 2016, Distribution of the Arctic Variant of the *CPT1A* Gene in Indigenous Populations of Siberia, *Vavilov J. Gen. & Breed.*, 20, 5, 571–575 [In Russian].
- Marochko, A. Yu., 1994, Malignant Neoplasms of Indigenous Peoples of the North Living in the Far East of Russia (Epidemiological Study), Abstr. Dis. ... Cand. Sci. (Medicine), Moscow [In Russian].
- Pagani, L.; Lawson, D. J.; Jagoda, E., et al., 2016, Genomic Analyses Inform on Migration Events during the Peopling of Eurasia, *Nature*, 538, 238–242.
- Saeki, N.; Ono, H.; Sakamoto, H.; Yoshida, T., 2013, Genetic Factors Related to Gastric Cancer Susceptibility Identified Using a Genome-wide Association Study, *Cancer Sci.*, 104, 1–8.
- Sakamoto, H.; Yoshimura, K.; Saeki, N., et al., 2008, Genetic Variation in *PSCA* is Associated with Susceptibility to Diffuse-type Gastric Cancer, *Nat. Genet.*, 40, 730–740.
- Wang, M.; Wang, X.-J.; Ma, Y.-F., et al., 2015, *PSCA* rs2294008 C > T Polymorphism Contributes to Gastric and Bladder Cancer Risk, *Ther. Clin. Risk Manag.*, 11, 237–245.