О.И. Кит, А.Л. Базаев, Е.Ю. Златник, И.А. Новикова, Е.П. Ульянова, О.Г. Шульгина, А.Б. Сагакянц, Е.Н.Колесников, В.С. Трифанов, С.С. Мезенцев, А.В. Снежко, Т.Б. Кациева

ЭКСПРЕССИЯ НЕКОТОРЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СРОКАХ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПИЩЕВОДА

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.05

УДК 616329:616-006:576:577

Произведен ретроспективный анализ больных плоскоклеточным раком пищевода (РП) с II и III стадиями заболевания после хирургического лечения. Была изучена прогностическая значимость экспрессии иммуногистохимических маркеров p53, bcl-2, ki-67, E-кадгерина, а также пролиферативная активность опухолей. Выявлено, что при увеличении бессобытийного периода до 365-540 дней происходит достоверное снижение частоты встречаемости опухолей, экспрессирующих p53, а также увеличение количества опухолей, экспрессирующих bcl-2. В группе с прогрессированием от 181 до 364 и от 365 до 540 дней средний показатель bcl-2 позитивных клеток в опухоли в 2,3 и 2,8 раза выше, чем у больных с прогрессированием до 180 дней. Показатель ki-67 в группе с прогрессированием до 180 дней достоверно превышал таковой в группе с прогрессированием от 181–364 и 365–540 дней. Высокая пролиферативная активность выявлена только у больных с прогрессированием до 180 дней. Экспрессия E-кадгерина в группе с прогрессированием от 365–540 дней достоверно выше показателя больных с прогрессированием < 180 и 181–364 дня.

Ключевые слова: рак пищевода, иммуногистохимические маркеры, пролиферативная активность, p53, bcl-2, ki-67, E-кадгерин, прогрессирование.

A retrospective analysis of patients with II and III stages of the disease, diagnosed with squamous cell carcinoma of the esophagus after surgical treatment was performed. The prognostic significance of the expression of immunohistochemical markers p53, bcl-2, ki-67, E-cadherin, as well as the proliferative activity of tumors, was studied. A significant decrease in the frequency of tumors expressing p53, as well as an increase in the number of tumors expressing bcl-2, was detected in the group of patients with an increase in the event-free period for up to 365-540 days. In the group with progression from 181 to 364 and from 365 to 540 days, the average indicator of bcl-2 positive cells in the tumor is 2.3 and 2.8 times higher than in patients with progression up to 180 days. The ki-67 index in the group with progression up to 180 days was significantly higher than that in the group with progression from 181–364 and 365–540 days. High proliferative activity was detected only in patients with progression up to 180 days. The expression of E-cadherin in the group with progression from 365–540 days is significantly higher than that of patients with progression <180 and 181–364 days.

Keywords: esophageal cancer, immunohistochemical markers, proliferative activity, p53, bcl-2, ki-67, E-cadherin, progression.

Введение. Рак пищевода (РП) – одно из наиболее агрессивных злокачественных заболеваний желудочно-кишечного тракта, существенно влияющее на качество жизни с высоким процентом неблагоприятного исхода для больного [3, 10]. Опухоли эпителиального происхождения, преимущественно плоскоклеточный рак и аденокарцинома, являются наиболее распространенными. По представленным данным Международного агентства по изучению рака (IARC), в 2008 г. заболеваемость РП составила 49,2, смертность 34,3 на 100 тыс. населения [12].

Известно, что высокая экспрессия мутантного белка p53 является показателем плохого прогноза выживаемости при раке желудка, легких и других видов рака [4]. Однако предикторная роль p53 для РП остается предметом дискуссии [14]. С целью выявления потенциальных биомаркеров, являющихся чувствительными и предиктивными при РП, в 2015 г. журналом «British journal of cancer» была опубликована обзорная работа - метаанализ 11 крупномасштабных исследований за последние 20 лет по изучению роли p53 при РП. Результаты работы показали, что только в трех исследованиях, включающих 268 больных, показана связь неблагоприятного прогноза с высокой экспрессией p53. Результаты остальных исследований содержат противоречивые данные, в большинстве из них показано, что прогностическая роль этого маркера неочевидна [13].

Среди других маркеров, считающихся онкогенами, выделяют bcl-2 ген, участвующий в негативной регуляции апоптоза. В некоторых публикациях высокая экспрессия bcl-2 расценивается как отрицательный прогностический фактор; объясняется это тем, что он способствует выживанию опухолевых клеток [6, 8]. Другие же исследователи показали, что высокая экспрессия bcl-2 является прогностически благоприятным фактором [5, 9].

Изучение пролиферативной активности (ПА) опухоли является важнейшей характеристикой рака, позволяющей охарактеризовать его биологическое поведение. Методом ее определения является оценка индекса ki-67, так как антитела к ki-67 выявляют только делящиеся клетки [7].

Нарушения межклеточной адгезии, связанные с патологическими изменениями мембранного белка E-кадгерина, являются одним из фак-

ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ: **КИТ Олег Иванович** – к.м.н., проф., ген. директор, rnioi@list.ru, **БАЗАЕВ Адлан Лечаевич** – аспирант, bazaev-adlan@mail.ru, **ЗЛАТНИК Елена Юрьевна** – д.м.н., проф., гл.н.с., **НОВИКОВА Инна Арнольдовна** – к.м.н., зам. ген. директора, **УЛЬЯНОВА Елена Петровна** – н.с., **ШУЛЬГИНА Оксана Геннадьевна** – м.н.с., **САГАКЯНЦ Александ Борисович** – к.б.н., доцент, зав. лаб., **КОЛЕСНИКОВ Евгений Николаевич** – к.м.н., зав. ОАО №1, **ТРИФАНОВ Владимир Сергеевич** – с.н.с., хирург – онколог, **МЕЗЕНЦЕВ Станислав Станиславович** – к.м.н., врач – онколог, **КАЦИЕВА Танзила Бексултановна** – к.м.н., врач – онколог; **СНЕЖКО Александр Владимирович** – д.м.н., ассистент кафедры онкологии РостГМУ.

торов, способствующих метастазированию и прогрессированию злокачественной опухоли [1]. Ценность изучения Е-кадгерина показана при изучении его экспрессии при раке легкого, мочевого пузыря, желудка. Исследования показали, что Е-кадгерин обладает свойствами супрессора роста опухоли и его инвазии [2]. Дисбаланс в системе кадгеринов, а именно угнетение экспрессии Е- и гиперэкспрессия N-кадгерина, считается важной составляющей процесса эпителиально-мезенхимального перехода.

Таким образом, указанные ИГХ-маркеры позволяют охарактеризовать процессы адгезии, апоптоза и пролиферации опухолевых клеток, что представляется нам значимым для оценки потенциала ее прогрессирования. Именно поэтому нами и были выбраны данные маркеры и изучена их экспрессия в клетках РП в разные сроки прогрессирования заболевания после радикального хирургического лечения.

Цель исследования – дать сравнительную оценку экспрессии ИГХ-маркеров p53, bcl-2, ki-67, Е-кадгерина в ткани опухоли больных РП при различных сроках наступления прогрессирования после хирургического лечения.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 30 пациентов с диагнозом плоскоклеточный рак средне- и нижнегрудного отдела пищевода со II (n=15) и III (n=15) стадиями заболевания, получавших лечение в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте. Всем больным была выполнена операция Льюиса, со стандартной двухзональной лимфодиссекцией. До выявления прогрессирования специальной противоопухолевой терапии не проводилось. Медиана возраста больных составила 57,83 года. У всех пациентов прогрессирование наступило в течение 1,5 года (до 540 дней). В зависимости от времени до прогрессирования исследованные пациенты были разделены на 3 группы: до 180 дней, от 181 до 364 и от 365 до 540 дней. В 11 случаях из 30 (36,7 %) прогрессирование наступило в течение 180 дней, в 9 (30%) - от 181 до 364, в 10 (33,3%) - от 365 до 540 дней. Медиана бессобытийной выживаемости составила 9 мес.

Для ИГХ-исследования из парафиновых блоков были приготовлены срезы толщиной 3-4 мкм на ротационном микротоме Microm HM 325 фирмы «Thermo scientific» (Великобритания). Иммуногистохимическое окрашивание проводили в автоматическом режиме в иммуногистостейнере Thermo Scientific 480S. Для исследования использовали следующие моноклональные антитела: к p53 (клон DO-7, DAKO, в разведении 1:100), bcl-2 (клон Sp 66, DAKO, в разведении 1:100), ki-67 (клон H3060, Spring Biosience, в разведении 1:200), Е-кадгерину (клон EP700Y, Thermo scientific, в разведении 1:100). Этапы депарафинизации и дегидратации проводили по стандартной схеме. Для демаскировки антигенов использовали PT-LinkThermo. Применялась система детекции Reveal Polyvalent HRP-DAB DetectionSystem («Spring Bioscience») для визуализации. Для оценки опухоли как положительной применялась точка разделения «cut-off» в 25%, при окрашивании ядер для p53 и цитоплазмы для bcl-2. Пролиферативная активность (ПА) подсчитывалась путем подсчета доли положительно окрашенных клеток к маркеру ki-67 из 100 опухолевых клеток. Индекс ki-67 определяли по формуле: пролиферативная активность = количество положительно окрашенных клеток к онкомаркеру ki-67 х 100/ общее количество клеток. Статистический анализ результатов обрабатывали в программе Statistica 8.0 [9], определяли t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Результаты получили выражение в сравнительном анализе частоты экспрессии и средних значений показателей в зависимости от сроков до выявления прогрессирования РП. При нарастании интервала времени до прогрессирования заболевания выявлено нарастание частоты экспрессии bcl-2+ и снижение p53+ (табл. 1). Отметим, что корреляции между стадией заболевания и беспрогрессивным периодом обнаружено не было.

Как видно в табл. 1, при нарастании времени безрецидивной выживаемости происходит уменьшение частоты встречаемости опухолей, экспрессирующих p53, причем минимальное значение показателя (в 1,5 раза ниже по сравнению с больными, не пережившими полгода без прогрессирования) достигнуто у больных с наибольшей длительностью бессобытийного периода (365-540 дней).

У этих же больных выявлен максимальный показатель частоты позитивной экспрессии bcl-2, который в 1,4 ($p<0,05$) и 1,2 ($p<0,05$) раза превышает отмеченный в группах с периодом до развития прогрессирования рака в 180 и 181–364 дня соответственно (табл.1, рис. 1).

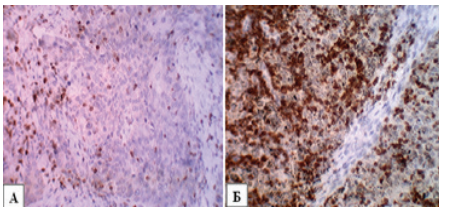

Рис. 1. Плоскоклеточный рак пищевода: А – 360 дней до прогрессирования. Низкая экспрессия bcl-2; Б – 540 дней до прогрессирования. Высокая экспрессия bcl-2. Ув. х 400

В табл. 2 представлены результаты сравнительного анализа средних показателей экспрессии ИГХ-маркеров. Показано статистически достоверное снижение доли p53 позитивных опухолевых клеток по мере нарастания интервала времени до прогрессирования. При увеличении времени прогрессирования до 540 дней количество p53 позитивных клеток было в 2,2 раза ниже, чем у больных с развившимся прогрессированием в течение 180 дней с момента операции, и в 1,5 раза ниже при развитии прогрессирования рака от 181 до 364 дней. Во всех случаях различия были статистически достоверны ($p<0,05$).

Если экспрессия p53+ позитивных клеток достоверно снижается по мере увеличения длительности периода до прогрессирования, то экспрессия bcl-2 имеет противоположную направленность. Средний показатель bcl-2 позитивных клеток в опухоли в 2,3 раза выше при развитии прогрессирования

Таблица 1

Частота экспрессии ИГХ маркеров (p53 и bcl-2) в зависимости от различного интервала времени до наступления прогрессирования, абс. ч. (%)

Время до прогрессирования, дней	Маркер (ИГХ)			
	p53+	p53-	bcl-2+	bcl-2-
< 180	9 (81,8)	2 (18,2)	7 (63,6)	4 (36,4)
От 181 до 364	6 (75)	2 (25)	6 (75)	2 (25)
От 365 до 540	6 (54,5)	5 (45,5)	10 (90,9)	1 (9,1)

Таблица 2

Экспрессия исследованных маркеров у больных с различными периодами до прогрессирования, %

Время до прогрессирования, дней	Экспрессия ИГХ-маркеров			
	p53	bcl-2	ki-67	E-кадгерин
< 180	60,9±7,4	21,4±3,9	49,7±8,6	65,5±4,6
От 181 до 364	41,9±6,6°↓	48,9±4,6°↑	15,9±4,8°↓	66,3±8,8
От 365 до 540	28,2±4,2°↓	59,5±4,8°↑	19,7±4,9°↓	89,1±4,9°↑°°↑

Примечание. ° – отличия от показателей до 180 дней (p<0,05); °°– отличия от показателей при 181–364 дня (p<0,05).

от 181 до 364 дней, по сравнению с больными, у которых прогрессирование наступило в течение 180 дней. При увеличении периода без прогрессирования до 540 дней этот показатель возрастает до 2,8 раза (p<0,05).

Самый высокий показатель индекса пролиферации опухолевых клеток, определяемый по ki-67+, выявлен в опухолях с наименьшим периодом времени до наступления прогрессирования. Данный показатель был в 3,1 и 2,5 раза выше по сравнению с показателями в группе до прогрессирования 181–364 и 365–540 дней.

Статистически достоверных различий в показателях индекса пролиферации по доле ki-67+ клеток у больных при развитии прогрессирования в периоды 181–364 и 365–540 дней не выявлено. Следовательно, данный показатель можно рассматривать как маркер раннего (до полугода после операции) прогрессирования рака пищевода.

Оценка пролиферативного потенциала опухолей у тех же больных также выявила ряд различий (рис. 2).

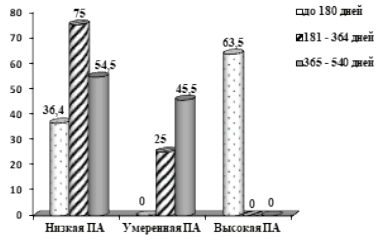

Рис. 2. Пролиферативная активность опухолей (доля) в зависимости от сроков до прогрессирования у пациентов с II – III стадией РП. Ось Y - %

Опухоли с высокой пролиферативной активностью встречались только у больных с ранним периодом до прогрессирования (до 180 дней), а в опухолях больных групп с прогрессированием от 181 до 364 и от 365 до 540 дней такая активность не выявлена.

Опухоли с низкой ПА наиболее часто встречались в группе с прогрессированием в период 181–364 дня, с умеренной ПА – 365–540 дней. Количество опухолей с умеренной ПА в группе с прогрессированием в период 365–540 дней было в 1,8 раза (p<0,05) выше показателя группы с периодом до прогрессирования 181–364 дня. Следует отметить, что опухоли с умеренной ПА в группе с прогрессированием <180 дней не выявлены.

Больные в группе с прогрессированием <180 и 181–364 дня не показали статистически значимых различий средних значений экспрессии E-кадгерина. Однако при нарастании времени до прогрессирования от 365 до 540 дней, этот показатель оказался в 1,4 и 1,3 раза соответственно выше по сравнению с ними (различия статистически достоверны при p<0,05) (табл. 2, рис. 3).

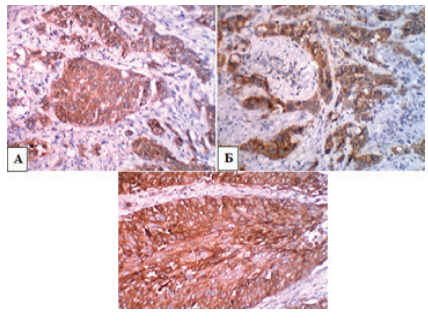

Рис.3. Плоскоклеточный рак пищевода. Дней до прогрессирования: А-180, Б–364, В–540. Экспрессия E-кадгерина. Ув. х 400

Выводы. С помощью иммуногистохимического анализа удалось выявить ряд различий по частоте встречаемости и экспрессии молекулярно-биологических маркеров p53, bcl-2, ki-67 и E-кадгерина, связанных с процессами пролиферации, адгезии и апоптоза опухолевых клеток при разном сроке до развития прогрессирования рака пищевода (<180 дней; от 181 до 364; от 365 до 540 дней). Полученные результаты показали, что наиболее благоприятный исход хирургического лечения рака пищевода характеризуется высокой экспрессией bcl-2 и E-кадгерина при низкой пролиферативной активности опухоли и низкой экспрессии p53, что предполагает возможность использования данных маркеров в качестве прогностических, наряду с известными клиническими факторами прогноза.

Литература

1. Бабиченко И.И. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста: учебное пособие / И.И. Бабиченко, В.А. Ковязин. – М.: РУДН, 2008. – 109 с.

Babichenko I.I. New methods of immunohistochemical diagnosis of tumor growth: study guide / I.I. Babichenko, V.A. Kovyazin. – M.: RUDN, 2008. - 109 p.

2. Делекторская В.В. Молекулярно-биологические маркеры метастазирования и прогноза при раке толстой кишки: дис. д-ра мед. наук: 14.00.14 / В.В. Делекторская. – М., 2007. – 240 с.

Delektorskaya V.V. Molecular and biological markers of metastasis and prognosis in colon cancer: MD dis.: 14.00.14. / V.V. Delektorskaya. – M., 2007. - 240 p.

3. Дулганов В.К. О метастазировании рака пищевода / В.К. Дулганов, П.К. Дулганов // Материалы 5 Всероссийского съезда онкологов. – Казань, 2000. – Т. 2. – С.72.

Dulganov V.K. On esophageal cancer metastasis / V.K. Dulganov, P.K. Dulganov // Materials of V all-Russian congress of oncologists. - Kazan, 2000. - V. 2. - P. 72.

4. Молекулярные маркеры плоскоклеточного рака пищевода / О.И. Кит, Д.И. Водолажский, А.Л. Базаев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №5. – С. 2. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=26709.

Molecular markers of esophageal squamous cell carcinoma / O.I. Kit, D.I. Vodolazhsky, A.L. Bazaev [et al.] //Modern problems of science and education. – 2017. - №5. – P. 2. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=26709.

5. Новичкова О.Н. Иммуногистохимическое исследование прогностических маркеров опухоли в рецидивирующих муцинозных карциномах яичников / О.Н. Новичкова, Л.М. Яковлева, Е.В. Новичков // Иммуноонкология. – 2015. – №1. – С.84-89.

Novichkova O.N. Immunohistochemical study of prognostic tumor markers in recurrent mucinous carcinoma of the ovaries / O.N. Novichkova, L.M. Yakovleva, E.V. Novichkov // Immunooncology. – 2015. - №1. – P.84-89.

6. Патент №2532332 Российская Федерация, МПК A61B. Способ прогнозирования рецидивирования сарком мягких тканей / О.И. Кит, Л.Н. Ващенко, С.С. Тодоров [и др.] - опубл. 10.11.2014, Бюллетень № 31.

Patent №2532332 of the Russian Federation, МПК A61B. Method to predict recurrence of soft tissue sarcoma / O.I. Kit, L.N. Vashchenko, S.S. Todorov [et al.] Published 10.11.2014, Bulletin № 31.

7. Прогностическая значимость экспрессии маркеров опухолевой пролиферации ki-67, p53 и bcl-2 у больных колоректальным раком и полипозом / Р.М. Смолякова, А.А.

Машевский, В.Т. Кохнюк [и др.] // Онкологический журнал. – 2008. – Т.2, №1. – С. 29-39.

Prognostic significance of ki-67, p53 and bcl-2 expression in colon cancer and adenomas / R.M. Smolyakova, A.A. Meshevsky, V.T. Kokhnyuk [et al.] // J Oncology. – 2008. – V.2, №1. – P. 29-39.

8. Прогностическое значение p53 и bcl-2 у больных герминогенными опухолями яичка в динамике прогрессирования заболевания и химиотерапевтического лечения / А.В. Сакало, С.В. Базалицкая, Ю.М. Бондаренко [и др.] // Урологія. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 68-72.

Prognostic value of p53 and bcl-2 in patients with germ cell tumors of the testis in the dynamics of disease progression and chemotherapy / A.V. Sakalo, S.V. Bazalitskaya, Yu.M. Bondarenko [et al] // Urology. – 2012. – V.16, №1. – P. 68-72.

9. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. 4-е изд. / Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. – Казань, 2012. – 624 с.

Guidance on the immunohistochemical diagnosis of human tumors. 4th ed. / Ed. S.V. Petrov, N.T. Raikhlin. - Kazan, 2012. - 624 p.

10. Черноусов А.Ф. Хирургия пищевода / А.Ф. Черноусов, П.М. Богопольский, Ф.С. Курбанов. – М.: Медицина, 2000. – 350 с.

Chernousov A.F. Esophagus surgery / A.F. Chernousov, P.M. Bogopolskiy, F.S. Kurbanov. - M.: Meditsina, 2000. - 350 p.

11. Borovikov V.P. STATISTICA: the art of data analysis on the computer. For professionals. – SPb.: Piter, 2001.

12. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 / J. Ferlay, H.R. Shin, F. Bray [et al.] // Int J Cancer. – 2010. - №127. – P. 2893–2917.

13. p53 immunohistochemical expression and patient prognosis in esophageal squamous cell carcinoma / A. Murata, Y. Baba, M. Watanabe [et al.] // Med Oncol. – 2013. – V.30, №4. – P. 728.

14. Systematic review and meta-analysis of immunohistochemical prognostic biomarkers in resected oesophageal adenocarcinoma / L.H. McCormick Matthews, F. Noble, J. Tod [et al.] // Br J of Cancer. – 2015. – V. 113, №1. – P. 107-118. DOI:10.1038/bjc.2015.179.

А.А. Попович, Е.А. Трифонова, А.В. Бочарова,
К.В. Вагайцева, Н.Р. Максимова, В.А. Степанов

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ В ЯКУТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПО ЛОКУСАМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.06

УДК 575.174.015.3

В представленном исследовании в популяционной выборке якутов изучена изменчивость частот аллелей однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с ИМТ и ожирением, по данным GWAS. Полученные результаты сопоставлены с данными по 20 популяциям из международного проекта «1000 геномов». Выявлены генетические маркеры, вносящие наибольший вклад в генетическую дифференциацию популяций.

Ключевые слова: популяции человека, полиморфизм, ожирение, индекс массы тела.

In the present study the variability of the GWAS-identified SNP allele frequencies associated with BMI and obesity was studied. The results of our study were compared with data on 20 populations from the international project “1000 Genomes”. Genetic markers that make the greatest contribution to the genetic differentiation of populations were identified.

Keywords: human populations, polymorphism, obesity, body mass index.

Ожирение – это сложное, в значительной степени предотвратимое заболевание, которое, совместно с избыточным весом, затрагивает сегодня более трети мирового населения. Известно, что данный фенотип повышает риск заболеваемости многими социально значимыми болезнями. В частности, избыточный вес и ожирение могут способствовать развитию диабета 2-го типа даже при отсутствии других метаболических нарушений (гипертония, дислипидемия, резистентность к инсулину) [29]. Избыточная масса тела является общепризнанным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и ишемического инсульта, обуславливающих основную долю смертности в современном мире. Ожирение также связано с онкологическими заболеваниями. Показано, что около 6% раковых заболеваний (4% у мужчин, 7% у женщин) ассоциировано с ожирением [27]. Сравнительно недавно были получены данные о том, что избыточный вес и ожирение повышают риск развития рака желчного пузыря, предстательной железы, эпителия яичников, печени, а также лейкемии [11, 21-23, 26].

Ожирение связано с анатомическими, а также функциональными изменениями мозга человека. Исследования пожилых индивидов показали, что индекс массы тела (ИМТ) отрицательно коррелирует с объемом мозга и ассоциирован с атрофией лобных долей, гиппокампа и таламуса [10]. Кроме того, ожирение у детей и подростков ассоциировано с меньшим объемом серого вещества в орбитофронтальной коре [28]. Избыточный вес у пациентов в среднем возрасте увеличивает риск развития болезни Альцгеймера, сосудистой деменции на 35 и 33% соответственно, более высокий риск данных заболеваний наблюдается при ожирении [9]. Таким образом, влияние избыточного веса и ожирения на здоровье человека значительно, особенно в сочетании с другими сопутствующими заболеваниями.

Как известно, данный фенотип имеет генетическую природу. Строгая генетическая детерминация ожирения у человека была установлена при исследованиях близнецов, на минимальную наследуемость для которых приходится 40% [12]. В течение последнего десятилетия опубликовано множество научных работ по ассоциации генов-кандидатов с ожирением, однако результаты данных исследований в значительной степени противо-

НИИ медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»: **ПОПОВИЧ Анастасия Андреевна** – к.б.н., м.н.с., anastasia.cherednichenko@medgenetics.ru, **ТРИФОНОВА Екатерина Александровна** – к.м.н., н.с., ekaterina-trifonova@medgenetics.ru, **БОЧАРОВА Анна Владимировна** – м.н.с., anna.bocharova@medgenetics.ru, **ВАГАЙЦЕВА Ксения Валерьевна** – к.б.н., н.с., kseniya.simonova@medgenetics.ru, **СТЕПАНОВ Вадим Анатольевич** – д.б.н., член-корр. РАН, руковод. лаб., врио директора, vadim.stepanov@medgenetics.ru; **МАКСИМОВА Надежда Романовна** – д.м.н., гл.н.с. Клиники МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, nogan@yandex.ru.