

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.] // Урология. – 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. Bogopol'skiy, 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 ИН- ДЕКСОМ 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.

речивы [19]. Вероятно, это является результатом действия адаптивных, этнических, экономических и социально-культурных факторов. В частности, у коренных популяций Сибири и Дальнего Востока в период адаптации к низким атмосферным температурам появились особые черты конституции, способствующие снижению теплоотдачи (телосложение с развитой костно-мышечной массой, высокая плотность тела и пр.) [1]. Республика Саха (Якутия) является одним из арктических и субарктических регионов Российской Федерации. Согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации 2017 г., частота встречаемости ожирения в якутской популяции составляет 593,0 на 100 тыс. населения [3]. Следует сказать, что достаточно высокая распространенность ожирения у индивидов, проживающих на территории Республики Саха (Якутия), также может быть связана не только с адаптивными свойствами, но и с изменением традиционного образа жизни и особенностями современного питания.

**Цель** настоящей работы заключается в исследовании генетических маркеров, ассоциированных с ожирением и ИМТ, в рамках полногеномного анализа ассоциаций (GWAS), изучении вариабельности этих маркеров в популяционной выборке якутов в сравнении с мировыми популяциями методами статистического анализа полученных данных.

**Материалы и методы исследования.** Материалом для изучения послужила популяционная выборка якутов. В состав выборки вошли нематисированные и неродственные индивиды численностью 95 чел. Выборка включала 30 мужчин (средний возраст  $27,56 \pm 18,61$  лет) и 65 женщин (средний возраст  $31,02 \pm 16,49$  лет). Данная выборка собрана ранее на территории с. Бяди Республики Саха (Якутия). Дополнительно в исследование включены результаты генотипирования проекта «1000 геномов» по 20 популяциям (ишаны, гамбийцы, лухья, менде, йоруба, перуанцы, бенгальцы, китайцы (Сишуанбаньна-Дайский автономный округ), китайцы (г. Пекин), южные китайцы, японцы, вьеты, финны, британцы, иберийцы, тосканцы, индийцы (Гуджарат), индийцы телугу, пенджабцы, ланкийские тамилы).

Генетические маркеры для работы выбраны из каталога GWAS, где показали статистически значимые связи в двух и более исследованиях с ИМТ и/или ожирением. Таким образом, ис-

следовано 58 однонуклеотидных полиморфных вариантов (SNP), генотипирование которых проводили методом масс-спектрометрии MALDI-TOF [4]. 7 из 58 SNP (rs10968576, rs13130484, rs11671664, rs12566985, rs17381664, rs2287019 и rs657452) продемонстрировали низкую эффективность генотипирования (менее 70%) и исключены из анализа.

Для проверки соблюдения равновесия Харди-Вайнберга в полученном распределении генотипов и частот аллелей применяли критерий  $\chi^2$ . Находили ожидаемую гетерозиготность, отражающую процент гетерозигот в популяционной выборке. Для исследования генетического разнообразия вычисляли значения ожидаемой гетерозиготности, а не наблюдаемой, поскольку в небольших по объему выборках частота генотипов и наблюдаемая гетерозиготность в связи со случайными причинами могут существенно отклоняться от генеральных величин [2]. Генетическую дифференциацию изученных популяций рассчитывали с помощью анализа молекулярной дисперсии (AMOVA). Для исследования генетических взаимоотношений использовали метод главных компонент. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакетов программ «Arlequin 3.5» и «Statistica 7.0».

**Результаты и обсуждение.** В настоящей работе проведен анализ генетического разнообразия популяции якутов. Частота предковых аллелей якутской популяционной выборки, значения средней ожидаемой гетерозиготности ( $H_e$ ) и дифференциации ( $F_{st}$ ) по исследованным полиморфным вариантам в 21 выборке представлены в таблице. Отклонение распределения частот генотипов от равновесия Харди-Вайнберга у якутов показано для 2 из 51 исследованного SNP: rs2207139, расположенного в межгенном участке, и rs7903146 гена *TCF7L2*. Статистически значимые отклонения ( $p < 0,05$ ) от равновесия Харди-Вайнберга, вероятно, отражают особенности популяционно-генетических процессов, среди которых может быть такой фактор, как функциональная значимость SNP. В общем, популяционная выборка якутов характеризуется значимой генетической вариабельностью: частота предковых аллелей находится в диапазоне от 0,00 по локусу rs13021737 до 1,00 по локусу rs11847697, расположенному в межгенном регионе, и rs13107325 гена *SLC39A8*. Частота предкового аллеля локуса rs13021737

в популяциях из проекта «1000 геномов» варьирует в диапазоне от 0,05 у лухья до 0,21 у тосканцев; rs11847697 – от 0,56 у йоруба до 1,00 у китайцев из г. Пекин, южных китайцев, вьетов и японцев; rs13107325 – от 0,89 у тосканцев до 1,00 у 15 из 20 популяционных выборок из проекта «1000 геномов». Таким образом, показатели вариабельности частот предковых аллелей данных SNP у якутов соответствуют таковым в мировых популяциях.

Средний уровень генетического разнообразия в популяционной выборке якутов по 51 SNP составил 0,340, данный показатель соответствует среднему уровню генетического разнообразия в 21 популяционной выборке по всем изученным SNP – 0,328. Наибольшие показатели генетического разнообразия показаны для локусов rs2112347 гена *LOC441087* и rs7141420 гена *NRXN3*, наименьшие – rs6804842 гена *RARB* и rs9540493, находящегося в межгенном участке. Данные генетические маркеры характеризуются средним уровнем межпопуляционного генетического разнообразия (от 2 до 6,2%), что соответствует уровню генетических различий между популяциями по различным генетическим маркерам, согласно результатам других исследований [8]. Наибольший вклад в генетическую дифференциацию популяций вносят локусы rs1167827 гена *HIP1*, где показатель  $F_{st}$  сильно превышает средний  $F_{st}$  в изученных популяциях (9,8%) и составляет 45,9%. Данный локус связан с ИМТ в нескольких исследованиях, а продукт гена *HIP1* участвует в клатрин-опосредованном эндоцитозе в клетках, связан с развитием рака простаты и болезнью Гентингтона [15, 17, 18]. Также высокими значениями  $F_{st}$  характеризуются rs10182181 и rs11847697, расположенные в межгенном регионе. Маркер rs10182181, согласно результатам каталога GWAS, показал связь с ожирением и ИМТ, а rs11847697 – с ИМТ [7, 13, 14, 16]. Согласно онлайн-ресурсу «HaploReg v4.1» маркер rs10182181 тесно сцеплен с аллельным вариантом rs11676272 гена *ADCY3* ( $r^2 = 0,97$ ;  $D' = 0,99$ ) [20]. Известно, что продукт данного гена широко экспрессируется в различных тканях, а полиморфные варианты гена *ADCY3* связаны с ожирением [6, 25]. Эпигенетические исследования показали значимость метилирования CpG-сайтов гена *ADCY3* в молекулярных механизмах развития ожирения [24]. Наименьшие генетические различия между популяциями

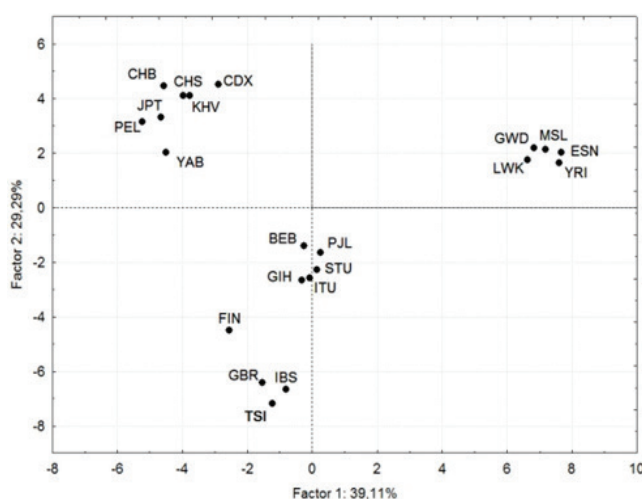
### Результаты генетического разнообразия и дифференциации популяционных выборок по исследованным 51 SNP

SNP	Предковый аллель	Частота предковых аллелей (якуты)	He (21 популяция)	Fst	SNP	Предковый аллель	Частота предковых аллелей (якуты)	He (21 популяция)	Fst
rs10182181	G	0,147	0,387	0,222	rs2568958	G	0,053	0,368	0,126
rs10938397	A	0,870	0,410	0,037	rs3101336	T	0,053	0,368	0,126
rs1121980	A	0,324	0,434	0,052	rs3810291	G	0,598	0,371	0,185
rs1167827	G	0,089	0,276	0,459	rs3817334	C	0,665	0,409	0,057
rs11847697	C	1,000	0,246	0,219	rs571312	C	0,768	0,372	0,042
rs12429545	G	0,711	0,257	0,088	rs633715	T	0,582	0,248	0,049
rs12446632	G	0,979	0,135	0,036	rs6567160	T	0,768	0,345	0,023
rs12463617	A	0,165	0,259	0,029	rs6804842	A	0,363	0,468	0,062
rs12940622	A	0,371	0,443	0,065	rs6864049	G	0,702	0,379	0,072
rs13021737	A	0,000	0,205	0,019	rs7138803	G	0,737	0,369	0,048
rs13107325	C	1,000	0,116	0,076	rs7141420	T	0,418	0,476	0,036
rs13191362	A	0,953	0,115	0,047	rs7164727	C	0,847	0,406	0,167
rs1421085	T	0,697	0,305	0,118	rs7195386	C	0,694	0,373	0,165
rs1514175	A	0,541	0,436	0,083	rs7498665	G	0,263	0,328	0,099
rs1516725	C	0,989	0,193	0,024	rs7531118	T	0,555	0,335	0,160
rs1558902	T	0,654	0,306	0,120	rs7647305	T	0,228	0,322	0,105
rs16851483	G	0,815	0,228	0,117	rs7903146	T	0,043	0,293	0,097
rs17094222	T	0,769	0,274	0,096	rs8050136	A	0,326	0,399	0,061
rs17782313	T	0,761	0,356	0,025	rs887912	C	0,984	0,201	0,119
rs1800437	G	0,823	0,268	0,019	rs9540493	A	0,750	0,447	0,061
rs2030323	A	0,255	0,328	0,145	rs9568867	G	0,707	0,245	0,087
rs2033529	A	0,648	0,284	0,046	rs9641123	G	0,744	0,337	0,124
rs2112347	G	0,451	0,488	0,020	rs9816226	T	0,989	0,230	0,041
rs2206277	C	0,640	0,323	0,040	rs987237	A	0,747	0,280	0,047
rs2207139	A	0,686	0,273	0,061	rs9941349	C	0,676	0,364	0,070
rs2531995	C	0,633	0,375	0,139	Среднее	-	-	0,328	0,098

Примечание. He (21 популяция) – значения средней ожидаемой гетерозиготности в 21 популяции (якутская популяция и 20 популяций из проекта «1000 геномов»), Fst – значения генетической дифференциации популяций.

обнаружены для локуса rs13021737 и rs1800437, где Fst составляет 1,9%.

На рисунке представлен анализ генетических взаимоотношений мировых популяций по частоте предковых аллелей генетических маркеров, ассоциированных с ожирением и ИМТ. Первые 2 главные компонента объясняют 68,4% общей вариальности частот аллелей в анализируемых популяционных выборках. Положение исследованных популяций в пространстве главных компонент отража-



Положение популяций в пространстве двух первых главных компонент частот аллелей 51 SNP: YAB – якуты, ESN – ишаны, GWD – гамбийцы, LWK – лухья, MSL – менде, YRI – йоруба, PEL – перуанцы, BEB – бенгалцы, CDX – китайцы (Сишунбаньна-Дайский автономный округ), CHB – китайцы (г. Пекин), CHS – южные китайцы, JPT – японцы, KHV – вьетцы, FIN – финны, GBR – британцы, IBS – иберийцы, TSI – тосканцы, GIH – индийцы (Гуджарат), ITU – индийцы телугу, PJI – пенджабцы, STU – ланкийские тамилы

ет их географическую локализацию, т.е. популяции, проживающие географически близко, попадают в один кластер (африканский, восточно-азиатский, западно-европейский кластеры и кластер Индостана), что соответствует результатам, полученным в предыдущих работах [5]. Популяционная выборка якутов расположена в пространстве главных компонент совместно с восточно-азиатскими популяциями, что характеризует ее генетическую близость с данным кластером. Якуты, как и популяционные выборки китайцев, японцев и вьетов, принадлежат к монголоидной расе.

Первая главная компонента, вероятно, соответствует вкладу нескольких климатогеографических факторов: обнаружена корреляция значений данной компоненты по 51 SNP с абсолютной широтой ( $R=-0,596$ ,  $p=0,004$ ) и долготой ( $R=-0,636$ ,  $p=0,002$ ) и температурными показателями (среднегодовая температура ( $R=0,556$ ,  $p=0,009$ ), температура наиболее холодного ( $R=0,642$ ,  $p=0,002$ ) и теплого ( $R=0,438$ ,  $p=0,047$ ) месяцев и разброс температур ( $R=-0,607$ ,  $p=0,004$ )). Вторая главная компонента отражает изменение показателя абсолютной долготы ( $R=0,599$ ,  $p=0,004$ ).

**Закключение.** В настоящее время ожирение стало одной из важнейших медико-социальных проблем в связи с его прогрессирующим распространением и тяжестью осложнений. Генетическая предрасположенность является одним из важных факторов патогенеза ожирения. В данной работе выявлено высокое генетическое разнообразие и дифференциация в 21 мировой популяции по исследованным генетическим маркерам, ассоциированным с ожирением и показателем индекса массы тела. Якутская популяция характеризуется существенной внутривнутрипопуляционной генетической вариальностью (0,340). Обнаружена связь частот аллелей по 51 SNP с изменением климатических и географических условий. Анализ главных компонент показал генетическое родство якутской популяции с восточно-азиатскими популяционными выборками (китайцы, японцы и вьетцы). Выявлены генетические маркеры, которые в большей степени характеризуют генетические различия между исследованными популяциями, в частности rs1167827 гена *HIP1*, rs10182181 и rs11847697, расположенные в межгенном регионе.

Работа выполнена при поддержке РФФИ № 18-04-00758.



## Литература

1. Алексеева Т. И. Географическая среда и биология человека / Т. И. Алексеева. – М.: Мысль, 1977. – 302 с.
2. Животовский Л.А. Популяционная биометрия / Л.А. Животовский. – М.: Наука, 1991. – 271 с.
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskiy-sbornik-2017-god> Accessed May 20, 2019.
4. Степанов В.А. Мультиплексное гено-типирование однонуклеотидных полиморфных маркеров методом MALDI-TOF масс-спектрометрии: частоты 56 SNP в генах иммунного ответа в популяциях человека / В.А. Степанов, Е.А. Трифонова // Молекулярная биология. – 2013. – №47(6). – С. 976-986. DOI: 10.7868/S0026898413060153.
5. Степанов В.А. Мультиплексное гено-типирование однонуклеотидных полиморфных маркеров методом MALDI-TOF масс-спектрометрии: частоты 56 SNP в генах иммунного ответа в популяциях человека / В.А. Степанов, Е.А. Трифонова // Молекулярная биология. – 2013. – №47(6). – С. 976-986. DOI: 10.7868/S0026898413060153.
6. Adenylate cyclase 3: a new target for anti-obesity drug development / L. Wu, C. Shen, M. Seed Ahmed [et al.] // *Obes Rev.* – 2016. – 17(9). – P. 907-914. DOI: 10.1111/obr.12430.
7. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index / E.K. Speliotes, C.J. Willer, S.I. Berndt [et al.] // *Nat Genet.* – 2010. – 42(11). – P. 937-948. DOI:10.1038/ng.686.
8. Between Lake Baikal and the Baltic Sea: genomic history of the gateway to Europe / P. Triska, N. Chekanov, V. Stepanov [et al.] // *BMC Genet.* – 2017. – 18(1). DOI: 10.1186/s12863-017-0578-3.
9. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies / K.J. Anstey, N. Cherbuin, M. Budge [et al.] // *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* – 2011. – 5. – P. 426-437. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2010.00825.x.
10. Brain structure and obesity / C.A. Raji, A.J. Ho, N.N. Parikshak [et al.] // *Hum Brain Mapp.* – 2010. – 31(3). – P. 353-364. DOI: 10.1002/hbm.20870.
11. Discacciati A. Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer—a dose-response meta-analysis of prospective studies / A. Discacciati, N. Orsini, A. Wolk // *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* – 2012. – 23(7). – P. 1665-1671. DOI: 10.1093/annonc/mdr603.
12. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment / J. Wardle, S. Carnell, C.M. Haworth [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2008. – 87. – P. 398-404.
13. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology / A.E. Locke, B. Kahali, S.I. Berndt [et al.] // *Nature.* – 2015. – 518(7538). – P. 197-206. DOI:10.1038/nature14177.
14. Genome-wide association analysis identifies three new susceptibility loci for childhood body mass index / J.F. Felix, J.P. Bradfield, C. Monnereau [et al.] // *Hum Mol Genet.* – 2016. – 25(2). – P. 389-403. DOI:10.1093/hmg/ddv472.
15. Genome-wide association study identifies 112 new loci for body mass index in the Japanese population / M. Akiyama, Y. Okada, M. Kanai [et al.] // *Nat Genet.* – 2017. – 49(10). – P. 1458-1467. DOI: 10.1038/ng.3951.
16. Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture / S.I. Berndt, S. Gustafsson, R. Mägi [et al.] // *Nat Genet.* – 2013. – 45(5). – P. 501-512. DOI:10.1038/ng.2606.
17. Genome-wide meta-analysis of 241,258 adults accounting for smoking behaviour identifies novel loci for obesity traits / A.E. Justice, T.W. Winkler, M.F. Feitosa [et al.] // *Nat Commun.* – 2017. – 8. DOI: 10.1038/ncomms14977.
18. Genome-wide physical activity interactions in adiposity - A meta-analysis of 200,452 adults / M. Graff, R.A. Scott, A.E. Justice [et al.] // *PLoS Genet.* – 2017. – 13(4). e1006528. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006528.
19. GWAS Catalog [Electronic resource]. URL: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/> Accessed September 30, 2018.
20. HaploReg v4.1 [Electronic resource]. URL: <https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php> Accessed September 12, 2018.
21. Larsson S.C. Obesity and the risk of gall-bladder cancer: a meta-analysis / S.C. Larsson, A. Wolk // *Br J Cancer.* – 2007. – 96(9). – P. 1457-1461.
22. Larsson S.C. Overweight and obesity and incidence of leukemia: a meta-analysis of cohort studies / S.C. Larsson, A. Wolk // *Int J Cancer J Int Cancer.* – 2008. – 122(6). – P. 1418-1421.
23. Larsson S.C. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies / S.C. Larsson, A. Wolk // *Br J Cancer.* – 2007. – 97(7). – P. 1005-1008.
24. Many obesity-associated SNPs strongly associate with DNA methylation changes at proximal promoters and enhancers / S. Voisin, M.S. Almén, G.Y. Zheleznyakova [et al.] // *Genome Med.* – 2015. – 7. – P.103. DOI: 10.1186/s13073-015-0225-4.
25. Maternal preconception body mass index and offspring cord blood DNA methylation: exploration of early life origins of disease / X. Liu, Q. Chen, H.J. Tsai [et al.] // *Environ Mol Mutagen.* – 2014. – 55(3). – P. 223-230. DOI: 10.1002/em.21827.
26. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis / C.M. Olsen, A.C. Green, D.C. Whiteman [et al.] // *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* – 2007. – 43(4). – P. 690-709.
27. Polednak A.P. Estimating the number of U.S. incident cancers attributable to obesity and the impact on temporal trends in incidence rates for obesity-related cancers / A.P. Polednak // *Cancer Detect Prev.* – 2008 – 32(3). – P. 190-199. DOI: 10.1016/j.cdp.2008.08.004.
28. Reinert K.R.S. The Relationship between Executive Function and Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Literature Review / K.R.S. Reinert, E.K. Po'e, S.L. Barkin [et al.] // *J Obes.* – 2013. – P. 1-10. DOI: 10.1155/2013/820956.
29. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: A meta-analysis of prospective cohort studies / A. Abdullah, A. Peeters, M. de Courten [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2010. – 89(3). – P. 309-319. DOI: 10.1016/j.diabres.2010.04.012.