

Для цитирования: Киреева Г.С., Губарева Е.А., Майдин М.А., Панченко А.В., Тындык М.Л., Федорос Е.И., Круглов С.С., Осетник В.К., Анисимов В.Н. Обзор исследований взаимосвязи циркадианных ритмов и канцерогенеза, выполненных на экспериментальных моделях. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3): 134–143. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-134-143

For citation: Kireeva G.S., Gubareva E.A., Maydin M.A., Panchenko A.V., Tyndyk M.L., Fedoros E.I., Kruglov S.S., Osetnik V.K., Anisimov V.N. Review of research on the relationship between circadian rhythms and carcinogenesis using animal models. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 134–143. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-134-143

ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ ВЗАИМОСВЯЗИ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ И КАНЦЕРОГЕНЕЗА, ВЫПОЛНЕННЫХ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ

Г.С. Киреева¹, Е.А. Губарева¹, М.А. Майдин¹, А.В. Панченко¹, М.Л. Тындык¹,
Е.И. Федорос¹, С.С. Круглов¹, В.К. Осетник², В.Н. Анисимов¹

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия¹
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68.
E-mail: galinakireyeva@mail.ru¹

ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Россия²
Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9²

Аннотация

Цель исследования – провести обзор экспериментальных исследований *in vivo*, посвященных изучению взаимосвязи и роли различных молекулярно-генетических компонентов системы циркадианных ритмов в процессе инициации и развития злокачественных новообразований. Интерес к исследованиям на животных моделях обусловлен тем, что, в отличие от клинических и эпидемиологических исследований по данному вопросу, на них возможно моделировать (в том числе на трансгенных моделях животных) различные изменения и нарушения в активности часовых генов и отслеживать результаты данных изменений. **Материал и методы.** В обзор включены данные исследований, выполненных за последние 10 лет на животных моделях, изучающих механизмы и эффекты нарушений в системе циркадианных ритмов в контексте формирования и развития опухолей. Источниками данных для обзора послужили базы данных Medline, Embase и Scopus. **Результаты.** Анализ литературы показал, что вмешательство в работу «биологических часов» путем изменений цикла освещенности, нарушения экспрессии часовых генов и других манипуляций является фактором, предрасполагающим к развитию опухолей. В опухолях различных типов экспрессия часовых генов зачастую рассогласована, причем неясно, на каком этапе их формирования это происходит. Помимо этого, само развитие опухолей нарушает циркадианный гомеостаз организма. Можно выделить три ключевых аспекта проводимых исследований, направленных на изучение роли циркадианных ритмов в развитии опухоли: нарушение циркадианных ритмов как канцерогенный фактор, нарушения в системе часовых генов в опухоли, нарушения в системе часовых генов всего организма, спровоцированные развитием опухоли. **Заключение.** Результаты исследований на животных моделях демонстрируют, что взаимосвязь между нарушением циркадианных ритмов и опухолевым процессом носит комплексный характер с не до конца изученной причинно-следственной связью. Поэтому перспектива направленной фармакологической корректировки циркадианных ритмов в клинической практике у онкологических пациентов в настоящее время не выглядит ближайшей.

Ключевые слова: циркадианные ритмы, часовые гены, экспериментальные модели, канцерогенез, BMAL1, CLOCK, PER, CRY.

REVIEW OF RESEARCH ON THE RELATIONSHIP BETWEEN CIRCADIAN RHYTHMS AND CARCINOGENESIS USING ANIMAL MODELS

G.S. Kireeva¹, E.A. Gubareva¹, M.A. Maydin¹, A.V. Panchenko¹, M.L. Tyndyk¹, E.I. Fedoros¹, S.S. Kruglov¹, V.K. Osetnik², V.N. Anisimov¹

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia¹
68, Leningradskaya Street, 197758, Pesochny, Saint-Petersburg, Russia. Email: galinakireyeva@mail.ru¹
Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russia²
7–9, University embarkment, 199034, Saint-Petersburg, Russia²

Abstract

Purpose of the study: to review in vivo studies on the relationship and role of various molecular genetic components of the circadian rhythm system in the initiation and development of malignant neoplasms. In contrast to clinical and epidemiological studies, animal models, including transgenic animal models, can model various changes and disturbances in the activity of clock genes and track the results of these changes. **Material and Methods.** The review includes data from studies carried out over the past 10 years in animal models, studying the mechanisms and effects of disturbances in the system of circadian rhythms related to the formation and development of tumors. The data sources for the review were the Medline, Embase and Scopus databases. **Results.** Analysis of the literature has shown that interference with the work of the «biological clock» by changing the light cycle, disrupting the expression of clock genes and other manipulations is a factor predisposing to the development of tumors. In tumors of various types, the expression of clock genes is often mismatched, and it is unclear at what stage of their formation this occurs. In addition, the development of tumors disrupts the circadian homeostasis of the body. There are three key areas of research aimed at studying the role of circadian rhythms in tumor development: disturbance of circadian rhythms as a carcinogenic factor, disturbances in the clock gene system in a tumor, disturbances in the clock gene system of the whole organism, provoked by tumor development. **Conclusion.** The results of studies on animal models demonstrate that the relationship between the disturbance of circadian rhythms and the tumor process is complex since the causal relationship has not yet been studied. In this regard, the prospect of targeted pharmacological correction of circadian rhythms in clinical practice in cancer patients does not seem to be the nearest one.

Key words: circadian rhythms, clock genes, experimental models, carcinogenesis, BMAL1, CLOCK, PER, CRY.

Введение

Активность большинства процессов, происходящих в организме, следует естественным ритмам. Те из них, длительность цикла которых составляет около 24 ч, получили название циркадианных (суточных) ритмов [1–3]. Во всех клетках есть молекулярные «часы», координированная работа которых поддерживает суточную ритмичность экспрессии генов, метаболизма и т.д. [1, 4]. У млекопитающих система циркадианных ритмов (ЦР) иерархически организована: центральный осциллятор (супрахиазматическое ядро), получая сигналы из внешней среды, регулирует работу периферических «часов», которые имеются во всех тканях и клетках и, в свою очередь, являются самоподдерживающейся системой в отсутствие внешних сигналов [5]. Свет является главным стимулом, синхронизирующим внутреннее время с внешней средой.

На молекулярном уровне 24-часовые циклы реализуются благодаря нескольким транскрипционно-трансляционным контурам обратной связи, которые включают часовые гены (ЧГ) и соответствующие

белки. Основные ЧГ входят в семейства *Bmal*, *Clock*, *Per*, *Cry* и кодируют транскрипционные факторы. Белки BMAL1 и CLOCK (или NPAS2), гетеродимеризуются и активируют транскрипцию генов, имеющих в промоторах специфическую последовательность ДНК из 6 нуклеотидов (E-box). Среди прочих CLOCK и BMAL1 запускают транскрипцию собственных же супрессоров – PER и CRY [6]. Таким образом формируется основной контур обратной связи. Дегградация циркадианных репрессоров PER и CRY восстанавливает CLOCK-BMAL1-опосредованную транскрипцию [7]. В клетке есть несколько дополнительных регуляторных контуров, необходимых для более точной подстройки «часового механизма», которые включают RORa, REV-ERBa и другие транскрипционные факторы.

Гены, находящиеся под контролем «клеточных часов», регулируют процессы пролиферации, метаболизма, репликации и репарации ДНК, апоптоза [8]. Доказана связь между 10 ключевыми признаками рака (hallmarks of cancer, [9]) и часовыми

генами [10]. Некоторые исследователи предлагают добавить в список ключевых признаков рака выход из-под циркадианного контроля [11]. Связь между нарушениями ЦР и опухолевым процессом не является односторонней. Известно, что нарушение суточных ритмов способствует развитию опухолей. При этом в опухолях в принципе нарушается суточная координация экспрессии генов [12, 13]. Кроме этого, развитие опухоли оказывает системное негативное действие на организм, что включает нарушение некоторых ритмических показателей.

Целью исследования был анализ трех вышеперечисленных аспектов взаимосвязи между нарушением ритмов и развитием опухолей у экспериментальных животных.

Нарушение циркадианных ритмов как фактор, провоцирующий развитие опухолей

В 2010 г. МАИР официально признало сменную работу, вызывающую нарушение суточных ритмов, вероятным канцерогенным фактором (группа 2А) для человека [14]. Такое решение было вынесено на основании эпидемиологических и экспериментальных исследований на клеточных линиях и лабораторных животных. У людей, работающих в ночные смены, выявлено повышение риска рака молочной железы, простаты и пищеварительной системы [15, 16]. При этом в некоторых исследованиях не было подтверждено влияние сменной работы на развитие рака молочной железы [17]. В любом случае, сменная ночная работа негативным образом сказывается на суточных ритмах организма и циклах сна-бодрствования [18]. Кроме этого, у работающих в ночные смены выявлено снижение уровня синтеза и секреции мелатонина [19], что косвенно указывает на повышение риска развития опухолей.

На лабораторных животных показано, что нарушение светового режима, которое вызывает нарушение ЦР, негативно сказывается и на других физиологических функциях организма. К примеру, у мышей линии СВА/Н хронический джет-лаг вызывает сдвиг фазы экспрессии часовых генов в СХЯ и печени, активацию экспрессии *p53* и *c-Myc* и снижение экспрессии мелатонинового рецептора 1 и глюкокортикоидного рецептора [20]. У крыс LJO постоянное освещение или естественный режим освещения за Полярным кругом ускоряют старение, негативно влияют на метаболизм, уменьшают продолжительность жизни и увеличивают частоту спонтанных опухолей [21]. Нарушение ЦР, вызванное дисфункцией ЧГ, приводит к ускоренному старению и раннему проявлению различных патологических состояний. Мыши, мутантные по гену *Clock* (*Clock^{Δ19/Δ19}*), имеют фенотип, имитирующий нарушения обмена веществ, включая ожирение, гиперфагию, гиперлипидемию, гиперлептинемию, гипергликемию, гипoinsулинемию и стеатоз пече-

ни, нарушение цикла питания и снижение расхода энергии [22, 23]. Мыши, нокаутные по *Bmall*, демонстрируют признаки преждевременного старения, включая раннюю смерть, метаболические нарушения, стерильность, артропатию и остеопороз, отсутствие некоторых типичных суточных ритмов, например в уровнях глюкозы и триглицеридов. Одновременное выключение генов *Per1* и *Per2* приводит к отсутствию суточных ритмов, неконтролируемой пролиферации остеобластов и в результате – к возраст-зависимому увеличению костной массы [23].

Многочисленные экспериментальные исследования подтверждают, что нарушение ЦР влияет на рост спонтанных, перевиваемых, химически индуцированных опухолей и ксенографтов у лабораторных животных (таблица). Показано, что в условиях постоянного освещения или хронического джет-лага наблюдается более быстрый рост химически индуцированных опухолей [24, 25], перевиваемых опухолей [26], опухолей-ксенографтов [27, 28] и опухолей у генетически модифицированных животных [29]. Нарушение суточных ритмов, вызванное выключением ЧГ, также способно влиять на канцерогенез. Показано, что делеция или мутация *Per2* и сама по себе, и в комбинации с делецией *Per1* во всех случаях увеличивает частоту образования опухолей при использовании различных моделей генетически или радиационно индуцированного канцерогенеза [29–33]. В то же время в нескольких исследованиях сообщается о различном влиянии выключения генов *Cry1* и *Cry2* на канцерогенез. В нескольких работах показано, что у двойных нокаутов по *Cry* повышена частота спонтанных опухолей печени, а также опухолей, вызванных гамма-облучением или индуцированных канцерогеном [30, 32, 34]. Кроме того, описано отсутствие влияния выключения генов *Cry1* и *Cry2* на канцерогенез [35]. Кроме того, у мышей, мутантных по *p53*, выключение генов *Cry1* и *Cry2* продлевает латентный период развития опухолей (преимущественно лимфом) и вследствие этого увеличивает продолжительность жизни [36]. Что касается гена *Clock*, мутация в обеих его копиях не влияет на частоту спонтанных и вызванных гамма-облучением опухолей [37]. Для гена *Bmall* также не описано повышение уровня спонтанного канцерогенеза. Это может быть объяснено тем, что мыши с дисфункциональными *Bmall* и *Clock* имеют сниженную продолжительность жизни и погибают от различных заболеваний, ассоциированных с возрастом [23, 37, 38]. При этом системное выключение гена *Bmall* у мышей, мутантных по *K-ras* и *p53*, промотирует канцерогенез легкого, вызванный инъекцией вирусного вектора, экспрессирующего Cre-рекомбиназу [29]. Также сообщается, что тканеспецифичное выключение гена *Bmall* в печени у мышей ведет к повышению частоты спонтанных гепатокарцином [32].

Таблица/Table

Экспериментальные исследования влияния нарушения циркадианных ритмов на канцерогенез
Experimental studies of circadian rhythms disruption stimulating carcinogenesis

Вид и линия животных/ Type and line of animals	Модель опухолевого роста/ Tumor growth model	Модель нарушения ЦР/ CR violation model	Влияние нарушения ЦР на канцерогенез/ Influence of CR violation on carcinogenesis	Авторы/ Authors
Мыши Balb/c/ Balb/c mice	Перевиваемая ОМЖ 4Т1/ Transplanted breast cancer 4T1	CL	↑ скорости роста опухолей/ ↑ the rate of tumor growth	Schwimmer et al., 2014 [27]
Мыши C57/ Mice C57	Перевиваемая меланома B16/ Transplantable melanoma B16	CL	↑ скорости роста опухолей и метастазирования/ ↑ the rate of tumor growth and metastasis	Otálora et al., 2008 [40]
Мыши FVB/N, трансгенные по HER2/neu/ HER2/neu transgenic FVB/N mice	Спонтанные ОМЖ/ Spontaneous breast tumors	CL	↑ множественности опухолей/ ↑ multiple tumors	Baturin et al., 2001 [39]
Мыши B6D2F(1)/ Mice B6D2F(1)	Перевиваемая остеосаркома Глазго/ Transplantable Glasgow osteosarcoma	CL Хронический джет-лаг/ Chronic jet lag	– ↑ скорости роста опухолей/ ↑ rate of tumor growth	Filipski et al., 2004 [26]
Мыши C57BL/6J, мутантные по p53/ C57BL/6J mice, p53 mutant	Спонтанные опухоли/ Spontaneous tumors	Per2 ^m	↑ частоты лимфом, сарком и опухолей печени/ ↑ frequency of lymphomas, sarcomas and liver tumors	Gu et al., 2012 [31]
Мыши C57BL/6J mice/ C57BL / 6J mice,	Спонтанные опухоли печени/ Spontaneous liver tumors	Per1 ^{-/-} ;Per2 ^{-/-} Cry1 ^{-/-} ;Cry2 ^{-/-} Bmal1 ^{-/-} в печени	↑ частоты гепатокарцином/ ↑ frequency of hepatocarcinomas	Kettner et al., 2016 [32]
Мыши C57BL/6/mice/ Mice C57BL/6/mice	Спонтанные опухоли; Сублетальное гамма-облучение/ Spontaneous tumors; Sublethal gamma irradiation	Bmal1 ^{+/-} , Cry1 ^{-/-} ;Cry2 ^{-/-} Per1 ^{-/-} ;Per2 ^{m/m} или Per2 ^{-/-}	↑ частоты спонтанных опухолей различных локализаций; ↑ частоты опухолей после гамма-облучения/ ↑ frequency of spontaneous tumors of various localizations; ↑ frequency of tumors after gamma irradiation	Fu et al., 2002; S. Lee et al., 2010 [30, 33]
Мыши C57BL/6J, мутантные по p53/ C57BL / 6J mice, p53 mutant	Спонтанные опухоли/ Spontaneous tumors	Cry1 ^{-/-} Cry2 ^{-/-}	↑ латентного периода развития опухолей/ ↑ latent period of tumor development	Ozturk et al., 2009 [36]
Мыши C57BL/6J/ Mice C57BL/6J	Спонтанные опухоли; Сублетальное гамма-облучение/ Spontaneous tumors; Sublethal gamma irradiation	Clock ^{mm}	–	Antoch et al., 2008 [37]
Мыши FVB, мутантные по p53/ P53 mutant FVB mice	Спонтанные опухоли молочной железы/ Spontaneous breast tumors	Инверсия режима освещения еженедельно/ Light mode inversion weekly	↑ латентного периода развития опухолей/ ↑ latent period of tumor development	Dycke et al., 2015 [43]
Мыши C57BL/6J/ Mice C57BL/6J	Сублетальное гамма-облучение/ Sublethal gamma irradiation	Cry1 ^{-/-} Cry2 ^{-/-}	–	Gauger & Sancar, 2005 [35]

Окончание таблицы/End of Table

Мыши, мутантные по K-ras и p53/ K-ras and p53 mutant mice	Индукция опухолей легкого путем интратрахеальной инъекции вирусного вектора, экспрессирующего/ Induction of lung tumors by intratracheal injection of a viral vector expressing recombinase	Джет-лаг/ Jet lag Выключение гена Per2 или Bmal1/ Switching off the Per2 or Bmal1 gene	↑ площади опухолей, ↑ злокачественности опухолей/ ↑ area of tumors, ↑ malignancy of tumors ↑ площади опухолей, ↑ злокачественности опухолей/ ↑ tumor size, ↑ malignancy of tumors	Papagiannakopoulos et al., 2016 [29]
Мыши C57BL/6/ Mice C57BL/6	Индукция опухолей печени ДЭНА/ Induction of liver tumors DENS	Cry1-/-Cry2-/-	↑ частоты гепато- и холангиокарцином/ ↑ frequency of hepato- and cholangiocarcinomas	Mteyrek et al., 2017 [34]
Мыши C57BL/6/ Mice C57BL/6	Перевиваемая меланома B16/ Transplantable melanoma B16	Per1-/-Per2-/-	нет влияния на рост опухолей; ↓ резистентности к ХТ/ no effect on tumor growth; ↓ resistance to chemotherapy	Dakup et al., 2017 [44]
Крысы-самки LIO/ Female rats LIO	Спонтанные опухоли различных локализаций/ Spontaneous tumors of various sites	CL, NL	↑ число крыс с опухолями при NL/ ↑ number of rats with tumors at NL	Vinogradova, 2012 [21]
Крысы-самцы LIO/ Male LIO rats	Спонтанные опухоли различных локализаций/ Spontaneous tumors of various sites	CL, NL	–	
Крысы Sprague-Dawley/ Rats Sprague-Dawley	Индукцированные ДМБА ОМЖ/ DENS-induced breast tumors	Пинеалэктомия Pinelectomy	↑ частоты опухолей/ ↑ tumor frequency	Tamarkin et al., 1981 [42]
Крысы/ Rats	Перевиваемая ОМЖ MCF-7/ Transplanted MCF-7 breast tumor	CL	↑ скорости роста опухолей, ↑ резистентности к ХТ/ ↑ rate of tumor growth, ↑ resistance to chemotherapy	Dauchy et al., 2014 [28]
Крысы/ Rats	Индукция опухолей печени ДЭНА/ Induction of liver tumor DENS	CL	↑ частоты и множественности опухолей/ ↑ frequency and multiple tumors	van den Heiligenberg et al., 1999 [24]

Примечание: CL – постоянное освещение, ДЭНА – диэтилнитрозамин.

Note: CL – constant lighting, DENS – diethylnitrosamine.

Отдельного упоминания заслуживают работы, посвященные изучению влияния мелатонина на опухолевый рост *in vivo* при нарушении ЦР. Такой экспериментальный дизайн использовался при исследовании спонтанных и перевиваемых опухолей молочной железы [27, 39] и перевиваемой меланомы [40] у мышей, спонтанных опухолей различной локализации [21], химически индуцированных опухолей молочной железы [41, 42] и толстой кишки [25], а также опухолей-ксенографтов [28] у крыс. В некоторых из них показано, что нарушение ЦР промотирует канцерогенез, а применение экзогенного мелатонина приводит к ингибированию опухолевого роста при сохранных и нарушенных циркадианных ритмах [27, 28, 41, 42]. Но в исследованиях, выполненных на мышах C57/Bl с пере-

вивной меланомой B16, и на мышах, трансгенных по HER2/neu, с множественными спонтанными опухолями молочной железы, результаты отличаются от вышеописанных [39, 40]. В обоих случаях авторы наблюдали стимуляцию опухолевого роста при постоянном освещении (LL). При этом введение мелатонина ингибировало канцерогенез только у животных, содержащихся при стандартном освещении (группы LD + мелатонин). Более того, В.В. Otálora et al. [40] наблюдали повышение скорости роста меланомы B16 у мышей группы LLMT по сравнению с LL. На основании оценки суточных ритмов температуры тела, которая проводилась с использованием подкожных датчиков, авторы сделали вывод, что при постоянном освещении у мышей сдвигается фаза суточных ритмов, и вве-

дение экзогенного мелатонина в вечерние часы приходится на «неправильную» фазу, что ведет к еще большему сбою «часов» в организме.

Таким образом, нарушение ЦР вследствие нарушения режима освещения или экспрессии ЧГ является фактором, способным промотировать опухолевый рост.

Разница в экспрессии ключевых часовых генов в опухолях и нормальных тканях

Если нарушение клеточных часов благоприятствует развитию опухолей, логично предположить, что в опухолях они не работают. Опубликовано множество работ, в которых описаны изменения экспрессии ЧГ в опухолях человека по сравнению с нормальными тканями. Однако вопрос о наличии или отсутствии ритма их экспрессии остается открытым. В последние годы разработан новый подход к анализу транскриптома, в основе которого лежит оценка корреляции уровня экспрессии генов между собой. Показано существенное снижение корреляции уровня экспрессии ключевых ЧГ в опухолевых тканях по сравнению с нормальными тканями [12, 13].

Проведен ряд экспериментальных работ по исследованию ритмов экспрессии ЧГ в опухолях. M. Sotak et al. [55] показано, что амплитуда ритма экспрессии *Per1*, *Per2*, *Rev-Erba* и *Dbp* снижена в опухолях кишечника у мышей, индуцированных 1,2-диметилдiazен 1-оксидом (азоксиметаном) по сравнению с нормальными тканями кишечника, а ритм *Bmall* полностью отсутствует. S.A. Huisman et al. обнаружили в печеночных метастазах рака кишечника C26 у мышей ритмичную экспрессию *Cry1*, в то время как для *Rev-Erba* и *Bmall* ритм отсутствовал [45]. В клетках меланомы B16 у мышей описаны ритмичные изменения экспрессии *Per1* и *Bmall*, хотя в данном исследовании относительная экспрессия была значительно снижена в большинстве временных точек по сравнению с нормальной кожей, в том числе прилегающей к опухоли [46]. В другой работе в клетках меланомы B16 не выявлено ритмической экспрессии ЧГ, но показано, что они могут быть восстановлены при применении дексаметазона (препарата с хронобиотической активностью). Более того, введение дексаметазона в опухолевые узлы значительно снижало темп их роста [47].

Нарушения в системе ЧГ в опухоли могут происходить под влиянием экспрессии онкогенов, в частности *Myc*. Было показано, что эктопическая экспрессия *c-Myc* в синхронизированной культуре клеток остеосаркомы вызывает нарушение ритма экспрессии ЧГ [48]. В то же время существуют данные о сохранении ритмов в опухолевых клетках. Так, исследования на модели карциномы слизистой оболочки щеки, индуцированной диметилбензантраценом (ДМБА) у золотистых хомячков, показали ритмичность генов *Per1* и

Per2, а также некоторых генов, находящихся под контролем часовых (*Vegf*, *C-Myc*, *P53*, *Cyclin D1* и *Cdk1*), в опухолевых и предраковых тканях. По мере процесса малигнизации ритм *Per1*, *Per2* и *p53* ослабляется; отсутствие ритма было показано для *Ki67* и *CyclinB1* [49, 50]. Такие неоднозначные результаты могут объясняться различиями между моделями опухолей, использованными в исследованиях. Химически индуцированные аутохтонные опухоли кишечника и слизистой оболочки щеки являются медленно прогрессирующими и могут сохранять автономно или системно регулирующую ритмичность экспрессии ЧГ. В противоположность этому штаммы перевиваемых опухолей являются низкодифференцированными [45, 46].

Влияние опухолевого процесса на циркадианные ритмы во всем организме

Среди нарушений, ассоциированных с раком, у больных наблюдаются нарушения ЦР, к примеру, циклов сна-бодрствования и ритма секреции глюкокортикоидов [51, 52]. Более того, показана связь между нарушением ритма секреции кортизола и смертностью при раке яичников [52].

В ряде экспериментальных работ исследовалось влияние опухолевого процесса на ЦР организма. Так, у мышей с перевиваемой неметастатической опухолью молочной железы была выявлена фрагментация сна [53]. Описаны изменения экспрессии ЧГ в нормальных тканях мышей с опухолями. В работе L.V.M. de Assis et al. [46] сообщалось о том, что ритм *Per1* в СХЯ у мышей с меланомой B16 не изменялся, но экспрессия *Per1* во временной точке ZT 14 в печени животных с опухолью превышала таковую у нормальных животных, а в легких – была ниже. Также отмечалась потеря пика экспрессии *Bmall* в СХЯ, печени и легких во временной точке ZT2. H. Nojo et al. [54] показали, что перевивка карциномы молочной железы 4T1 животным вызывает существенные изменения в экспрессии ЧГ. Эти изменения выражались в снижении пиковых значений и некотором сдвиге фазы для *Rev-Erba*, *Bmall* и *Per2*; при этом паттерн экспрессии *Clock* изменялся полностью.

Противоположные закономерности описаны в исследовании M. Sotak et al. [55], более выраженные пики экспрессии ЧГ были зафиксированы в печени мышей с опухолью кишечника, индуцированной азоксиметаном; при этом ритмы *Bmall*, *Rev-Erba*, *Dbp* и *Weel* были смещены по фазе, но сохраняли амплитуду. Другие авторы также сообщают о смещении фазы в печени и легких мышей с опухолью [45].

В отличие от всех вышеупомянутых работ, S. Masri et al. [56] не обнаружили различий в ритме экспрессии основных часовых генов у мышей с аденокарциномой легкого и интактных животных. При этом в этой работе было показано влияние

опухолей легкого на суточные изменения транскриптома и метаболома в печени. У животных с опухолями наблюдали активацию провоспалительного сигнального каскада STAT3-Socs3 в печени, а также повышение уровня IL-6 в сыворотке крови. Также имеются сведения о перепрограммировании суточных изменений транскриптома в других тканях (печени, почек, легких и сердца) у мышей после перевивки клеток опухоли молочной железы [54].

Нарушение ритма пролиферации в нормальных тканях, ассоциированное с развитием опухолей, исследовано недостаточно широко. В разные годы опубликовано несколько работ, в которых показано снижение уровня пролиферации [57] или нарушение ритма пролиферации в тощей кишке [58, 59] мышей с опухолями. Также было показано негативное влияние опухолей на ритм пролиферации *pars intermedia* гипофиза [60]. Нарушение ритма экспрессии генов, пролиферации и других процессов в неопухолевых тканях может быть связано с повреждением ДНК, вызванным системным воспалительным ответом и оксидативным стрессом.

Заключение

Вмешательство в работу «биологических часов» путем изменений цикла освещенности, нарушения экспрессии ЧГ и других манипуляций являются фактором, предрасполагающим к развитию опухолей. В различных опухолях экспрессия ЧГ зачастую

рассогласована, причем неясно, на каком этапе их формирования это происходит. Помимо этого, само развитие опухолей нарушает циркадианный гомеостаз организма. Таким образом, взаимосвязь между нарушением ЦР и опухолевым процессом носит сложный характер. Нарушение ЦР организма при развитии опухолей, вероятно, может объяснить относительно скромные успехи хронохимиотерапии. Основная идея хронохимиотерапии – введение противоопухолевого препарата в такое время, когда он обладает наибольшей активностью и наименьшей токсичностью для здоровых тканей. В его основе лежит наличие суточных ритмов в работе систем репарации ДНК [61]. Но если в здоровых тканях изменяется динамика репарации и синтеза ДНК, клеточного деления и т. д., хронотерапия не будет эффективнее, чем стандартная терапия.

Существует ли возможность восстановить циркадианный гомеостаз, нарушенный опухолевым процессом? Ряд фармакологических препаратов, среди которых наиболее известен мелатонин, обладают свойством влиять на ЦР и клеточные «часы». В одной из работ нашего коллектива показано, что применение мелатонина у мышей с опухолями молочной железы стабилизировало суточную динамику пролиферации кишечного эпителия [59]. Вероятно, в ближайшие годы будут разработаны протоколы хронохимиотерапии, включающие препараты с хронобиотической активностью.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Masri S., Sassone-Corsi P. The emerging link between cancer, metabolism, and circadian rhythms. *Nat Med.* 2018 Dec; 24(12): 1795–1803. doi: 10.1038/s41591-018-0271-8.
2. Bass J. Circadian topology of metabolism. *Nature.* 2012 Nov 15; 491(7424): 348–56. doi: 10.1038/nature11704.
3. Albrecht U., Eichele G. The mammalian circadian clock. *Curr Opin Genet Dev.* 2003 Jun; 13(3): 271–7. doi: 10.1016/s0959-437x(03)00055-8.
4. Partch C.L., Green C.B., Takahashi J.S. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol.* 2014 Feb; 24(2): 90–9. doi: 10.1016/j.tcb.2013.07.002.
5. Welsh D.K., Takahashi J.S., Kay S.A. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. *Annu Rev Physiol.* 2010; 72: 551–77. doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135919.
6. Trott A.J., Menet J.S. Regulation of circadian clock transcriptional output by CLOCK:BMAL1. *PLoS Genet.* 2018 Jan 4; 14(1): e1007156. doi: 10.1371/journal.pgen.1007156.
7. Cox K.H., Takahashi J.S. Circadian clock genes and the transcriptional architecture of the clock mechanism. *J Mol Endocrinol.* 2019 Nov; 63(4): R93–R102. doi: 10.1530/JME-19-0153.
8. Shostak A. Circadian Clock, Cell Division, and Cancer: From Molecules to Organism. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(4): 873. doi: 10.3390/ijms18040873.
9. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4; 144(5): 646–74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
10. Sulli G., Lam M.T.Y., Panda S. Interplay between Circadian Clock and Cancer: New Frontiers for Cancer Treatment. *Trends Cancer.* 2019 Aug; 5(8): 475–494. doi: 10.1016/j.trecan.2019.07.002.
11. El-Athman R., Relógio A. Escaping Circadian Regulation: An Emerging Hallmark of Cancer? *Cell Syst.* 2018; 6(3): 266–7. doi: 10.1016/j.cels.2018.03.006.
12. Shilts J., Chen G., Hughey J.J. Evidence for widespread dysregulation of circadian clock progression in human cancer. *Peer J.* 2018 Jan 31; 6: e4327. doi: 10.7717/peerj.4327.
13. Ye Y., Xiang Y., Ozguc F.M., Kim Y., Liu C.J., Park P.K., Hu Q., Diao L., Lou Y., Lin C., Guo A.Y., Zhou B., Wang L., Chen Z., Takahashi J.S., Mills G.B., Yoo S.H., Han L. The Genomic Landscape and Pharmacogenomic Interactions of Clock Genes in Cancer Chronotherapy. *Cell Syst.* 2018; 6(3): 314–28. doi: 10.1016/j.cels.2018.01.013.

14. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Painting, firefighting, and shiftwork. *IARC Monogr Eval Carcinog risks to humans.* 2010; 98: 9–764.
15. Liu W., Zhou Z., Dong D., Sun L., Zhang G. Sex Differences in the Association between Night Shift Work and the Risk of Cancers: A Meta-Analysis of 57 Articles. *Dis Markers.* 2018; 2018: 7925219. doi: 10.1155/2018/7925219.
16. Gan Y., Li L., Zhang L., Yan S., Gao C., Hu S., Qiao Y., Tang S., Wang C., Lu Z. Association between shift work and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Carcinogenesis.* 2018 Feb 9; 39(2): 87–97. doi: 10.1093/carcin/bgx129.
17. Travis R.C., Balkwill A., Fensom G.K., Appleby P.N., Reeves G.K., Wang X.S., Roddam A.W., Gathani T., Peto R., Green J., Key T.J., Beral V. Night Shift Work and Breast Cancer Incidence: Three Prospective Studies and Meta-analysis of Published Studies. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Oct 6; 108(12): djw169. doi: 10.1093/jnci/djw169.
18. Boivin D.B., Boudreau P. Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms. *Pathol Biol (Paris).* 2014; 62(5): 292–301. doi: 10.1016/j.patbio.2014.08.001.
19. Hunter C.M., Figueiro M.G. Measuring Light at Night and Melatonin Levels in Shift Workers: A Review of the Literature. *Biol Res Nurs.* 2017 Jul; 19(4): 365–374. doi: 10.1177/1099800417714069.
20. Iwamoto A., Kawai M., Furuse M., Yasuo S. Effects of chronic jet lag on the central and peripheral circadian clocks in CBA/N mice. *Chronobiol Int.* 2014 Mar; 31(2): 189–98. doi: 10.3109/07420528.2013.837478.
21. Виноградова И.А., Анисимов В.Н. Световой режим, препараты эпифиза, старение и продолжительность жизни. Lambert Academic Publishing. 2012. 444 p. [Vinogradova I.A., Anisimov V.N. Light regime, pineal gland preparations, aging and life expectancy. Lambert Academic Publishing. 2012. 444 p. (in Russian)].
22. Turek F.W., Joshu C., Kohsaka A., Lin E., Ivanova G., McDearmon E., Laposky A., Losee-Olson S., Easton A., Jensen D.R., Eckel R.H., Takahashi J.S., Bass J. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science.* 2005 May 13; 308(5724): 1043–5. doi: 10.1126/science.1108750.
23. Bürky T.L., Bray M.S. Understanding circadian gene function: animal models of tissue-specific circadian disruption. *IUBMB Life.* 2014 Jan; 66(1): 34–41. doi: 10.1002/iub.1241.
24. van den Heiligenberg S., Deprés-Brummer P., Barbason H., Claus-trat B., Reynes M., Lévi F. The tumor promoting effect of constant light

- exposure on diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in rats. *Life Sci.* 1999; 64(26): 2523–34. doi: 10.1016/s0024-3205(99)00210-6.
25. Панченко А.В., Петрищев Н.Н., Кветной И.М., Анисимов В.Н. Канцерогенез в толстой кишке крыс в условиях различных режимов освещения. *Вопросы онкологии.* 2008; 54(3): 332–7. [Panchenko A.V., Petrishev N.N., Kvetnoi I.M., Anisimov V.N. Colon carcinogenesis in rat vs. variable light. *Problems in Oncology.* 2008; 54(3): 332–7. (in Russian)].
26. Filipski E., Delaunay F., King V.M., Wu M.W., Claustrat B., Gréchez-Cassiau A., Guettier C., Hastings M.H., Francis L. Effects of chronic jet lag on tumor progression in mice. *Cancer Res.* 2004; 64(21): 7879–85. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0674.
27. Schwimmer H., Metzger A., Pilosof Y., Szyf M., Machnes Z.M., Fares F., Harel O., Haim A. Light at night and melatonin have opposite effects on breast cancer tumors in mice assessed by growth rates and global DNA methylation. *Chronobiol Int.* 2014 Feb; 31(1): 144–50. doi: 10.3109/07420528.2013.842925.
28. Dauchy R.T., Xiang S., Mao L., Brimer S., Wren M.A., Yuan L., Anbalagan M., Hauch A., Frasch T., Rowan B.G., Blask D.E., Hill S.M. Circadian and melatonin disruption by exposure to light at night drives intrinsic resistance to tamoxifen therapy in breast cancer. *Cancer Res.* 2014 Aug 1; 74(15): 4099–110. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3156.
29. Papagiannakopoulos T., Bauer M.R., Davidson S.M., Heimann M., Subbaraj L., Bhutkar A., Bartlebaugh J., Vander Heiden M.G., Jacks T. Circadian Rhythm Disruption Promotes Lung Tumorigenesis. *Cell Metab.* 2016 Aug 9; 24(2): 324–31. doi: 10.1016/j.cmet.2016.07.001.
30. Lee S., Donehower L.A., Herron A.J., Moore D.D., Fu L. Disrupting circadian homeostasis of sympathetic signaling promotes tumor development in mice. *PLoS One.* 2010 Jun 7; 5(6): e10995. doi: 10.1371/journal.pone.0010995.
31. Gu X., Xing L., Shi G., Liu Z., Wang X., Qu Z., Wu X., Dong Z., Gao X., Liu G., Yang L., Xu Y. The circadian mutation PER2(S662G) is linked to cell cycle progression and tumorigenesis. *Cell Death Differ.* 2012 Mar; 19(3): 397–405. doi: 10.1038/cdd.2011.103.
32. Kettner N.M., Voicu H., Finegold M.J., Coarfa C., Sreekumar A., Puthuri N., Katchy C.A., Lee C., Moore D.D., Fu L. Circadian Homeostasis of Liver Metabolism Suppresses Hepatocarcinogenesis. *Cancer Cell.* 2016; 30(6): 909–924. doi: 10.1016/j.ccell.2016.10.007.
33. Fu L., Pelicano H., Liu J., Huang P., Lee C. The circadian gene *Period2* plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo. *Cell.* 2002 Oct; 111(1): 41–50.
34. Mieczek A., Filipski E., Guettier C., Oklejewicz M., van der Horst G.T., Okyar A., Lévi F. Critical cholangiocarcinogenesis control by cryptochrome clock genes. *Int J Cancer.* 2017 Jun 1; 140(11): 2473–2483. doi: 10.1002/ijc.30663.
35. Gauger M.A., Sancar A. Cryptochrome, circadian cycle, cell cycle checkpoints, and cancer. *Cancer Res.* 2005 Aug 1; 65(15): 6828–34. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1119.
36. Ozturk N., Lee J.H., Gaddameedhi S., Sancar A. Loss of cryptochrome reduces cancer risk in p53 mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106(8): 2841–6. doi: 10.1073/pnas.0813028106.
37. Antoch M.P., Gorbacheva V.Y., Vykhovanets O., Toshkov I.A., Kondratov R.V., Kondratova A.A., Lee C., Nikitin A.Y. Disruption of the circadian clock due to the Clock mutation has discrete effects on aging and carcinogenesis. *Cell Cycle.* 2008 May 1; 7(9): 1197–204. doi: 10.4161/cc.7.9.5886.
38. Kondratov R.V., Kondratova A.A., Gorbacheva V.Y., Vykhovanets O.V., Antoch M.P. Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock. *Genes Dev.* 2006 Jul 15; 20(14): 1868–73. doi: 10.1101/gad.1432206.
39. Baturin D.A., Alimova I.N., Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A., Provinciali M., Mancini R., Franceschi C. The effect of light regimen and melatonin on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice is related to a downregulation of HER-2/neu gene expression. *Neuro Endocrinol Lett.* 2001 Dec; 22(6): 441–7.
40. Otálora B.B., Madrid J.A., Alvarez N., Vicente V., Rol M.A. Effects of exogenous melatonin and circadian synchronization on tumor progression in melanoma-bearing C57BL6 mice. *J Pineal Res.* 2008 Apr; 44(3): 307–15. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00531.x.
41. Shah P.N., Mhatre M.C., Kothari L.S. Effect of melatonin on mammary carcinogenesis in intact and pinealectomized rats in varying photoperiods. *Cancer Res.* 1984 Aug; 44(8): 3403–7.
42. Tamarkin L., Cohen M., Roselle D., Reichert C., Lippman M., Chabner B. Melatonin inhibition and pinealectomy enhancement of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in the rat. *Cancer Res.* 1981 Nov; 41(11 Pt 1): 4432–6.
43. Van Dycke K.C., Rodenburg W., van Oostrom C.T., van Kerkhof L.W., Pennings J.L., Roenneberg T., van Steeg H., van der Horst G.T. Chronically Alternating Light Cycles Increase Breast Cancer Risk in Mice. *Curr Biol.* 2015 Jul 20; 25(14): 1932–7. doi: 10.1016/j.cub.2015.06.012.
44. Dakup P.P., Porter K.I., Little A.A., Gajula R.P., Zhang H., Skornyyakov E., Kemp M.G., Van Dongen H.P.A., Gaddameedhi S. The circadian clock regulates cisplatin-induced toxicity and tumor regression in melanoma mouse and human models. *Oncotarget.* 2018; 9(18): 14524–14538. doi: 10.18632/oncotarget.24539.
45. Huisman S.A., Oklejewicz M., Ahmadi A.R., Tamani F., Ijzerman J.N., van der Horst G.T., de Bruin R.W. Colorectal liver metastases with a disrupted circadian rhythm phase shift the peripheral clock in liver and kidney. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1; 136(5): 1024–32. doi: 10.1002/ijc.29089.
46. de Assis L.V.M., Moraes M.N., Magalhães-Marques K.K., Kincker G.S., da Silveira Cruz-Machado S., Castrucci A.M.L. Non-Metastatic Cutaneous Melanoma Induces Chronodisruption in Central and Peripheral Circadian Clocks. *Int J Mol Sci.* 2018 Apr 3; 19(4): 1065. doi: 10.3390/ijms19041065.
47. Kiessling S., Beaultieu-Laroche L., Blum I.D., Landgraf D., Welsh D.K., Storch K.F., Labrecque N., Cermakian N. Enhancing circadian clock function in cancer cells inhibits tumor growth. *BMC Biol.* 2017 Feb 14; 15(1): 13. doi: 10.1186/s12915-017-0349-7.
48. Altman B.J., Hsieh A.L., Sengupta A., Krishnanaiah S.Y., Stine Z.E., Walton Z.E., Gouw A.M., Venkataraman A., Li B., Goraksha-Hicks P., Diskin S.J., Bellovin D.L., Simon M.C., Rathmell J.C., Lazar M.A., Maris J.M., Felsher D.W., Hogenesch J.B., Weljie A.M., Dang C.V. MYC Disrupts the Circadian Clock and Metabolism in Cancer Cells. *Cell Metab.* 2015 Dec 1; 22(6): 1009–19. doi: 10.1016/j.cmet.2015.09.003.
49. Ye H., Yang K., Tan X.M., Fu X.J., Li H.X. Daily rhythm variations of the clock gene PER1 and cancer-related genes during various stages of carcinogenesis in a golden hamster model of buccal mucosa carcinoma. *Oncotargets Ther.* 2015; 8: 1419–26. doi: 10.2147/OTT.S83710.
50. Tan X.M., Ye H., Yang K., Chen D., Wang Q.Q., Tang H., Zhao N.B. Circadian variations of clock gene *Per2* and cell cycle genes in different stages of carcinogenesis in golden hamster buccal mucosa. *Sci Rep.* 2015 May 7; 5: 9997. doi: 10.1038/srep09997.
51. Otte J.L., Carpenter J.S., Manchanda S., Rand K.L., Skaar T.C., Weaver M., Chernyak Y., Zhong X., Igega C., Landis C. Systematic review of sleep disorders in cancer patients: can the prevalence of sleep disorders be ascertained? *Cancer Med.* 2015 Feb; 4(2): 183–200. doi: 10.1002/cam4.356.
52. Schrepf A., Thaker P.H., Goodheart M.J., Bender D., Slavich G.M., Dahmouh L., Penedo F., DeGeest K., Mendez L., Lubaroff D.M., Cole S.W., Sood A.K., Lutgendorf S.K. Diurnal cortisol and survival in epithelial ovarian cancer. *Psychoneuroendocrinology.* 2015; 53: 256–67. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.01.010.
53. Borniger J.C., Walker Ii W.H., Surbhi, Emmer K.M., Zhang N., Zalenski A.A., Muscarella S.L., Fitzgerald J.A., Smith A.N., Braam C.J., TinKai T., Magalang U.J., Lustberg M.B., Nelson R.J., DeVries A.C. A Role for Hypocretin/Orexin in Metabolic and Sleep Abnormalities in a Mouse Model of Non-metastatic Breast Cancer. *Cell Metab.* 2018; 28(1): 118–129.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2018.04.021.
54. Hojo H., Enya S., Arai M., Suzuki Y., Nojiri T., Kangawa K., Koyama S., Kawaoka S. Remote reprogramming of hepatic circadian transcriptome by breast cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(21): 34128–40. doi: 10.18632/oncotarget.16699.
55. Soták M., Polidarová L., Ergang P., Sumová A., Pácha J. An association between clock genes and clock-controlled cell cycle genes in murine colorectal tumors. *Int J Cancer.* 2013 Mar 1; 132(5): 1032–41. doi: 10.1002/ijc.27760.
56. Masri S., Papagiannakopoulos T., Kinouchi K., Liu Y., Cervantes M., Baldi P., Jacks T., Sassone-Corsi P. Lung Adenocarcinoma Distally Rewires Hepatic Circadian Homeostasis. *Cell.* 2016 May 5; 165(4): 896–909. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.039.
57. Kovacs C.J., Evans M.J., Schenken L.L., Burholt D.R. Alterations in gastrointestinal steady-state kinetics associated with the growth of experimental tumours. *Cell Tissue Kinet.* 1981 May; 14(3): 241–50. doi: 10.1111/j.1365-2184.1981.tb00529.x.
58. Barbeito C.G., Albarenque S.M., Reyna J.C., Flamini M.A., Laube P.F., Badrán A.F. Mitotic activity of the duodenal crypt enterocytes in mice transplanted with EA21a mammary carcinoma. *Cell Biol Int.* 2002; 26(1): 123–5. doi: 10.1006/cbir.2001.0824.
59. Губарева Е.А., Майдін М.А., Тындык М.Л., Виноградова И.А., Панченко А.В. Суточные ритмы пролиферации в кишечном эпителии и опухолях молочной железы у HER-2/neu трансгенных мышей и мышей FVB/N дикого типа и их коррекция мелатонином. *Вопросы онкологии.* 2019; 65(1): 154–8. [Gubareva E.A., Maydin M.A., Tyndyk M.L., Vinogradova I.A., Panchenko A.V. Circadian rhythm of proliferation in intestinal epithelium and mammary tumors in HER-2/neu transgenic and FVB/N wild type mice; their correction with melatonin. *Problems in Oncology.* 2019; 65(1) 154–8. (in Russian)].
60. Surur J.M., Catalano V.A., Flamini M.A., Barbeito C.G. Effects of tumors on the daily mitotic activity of mouse pars intermedia. *Cell Biol Int.* 2005 Feb; 29(2): 173–5. doi: 10.1016/j.cellbi.2004.11.017.

61. Ashok Kumar P.V., Dakup P.P., Sarkar S., Modasia J.B., Motzner M.S., Gaddameedhi S. It's About Time: Advances in Understanding the Circadian Regulation of DNA Damage and Repair in Carcinogenesis

and Cancer Treatment Outcomes. Yale J Biol Med. 2019 Jun 27; 92(2): 305–316.

Поступила/Received 27.02.2020
Принята в печать/Accepted 27.05.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Киреева Галина Сергеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научной лаборатории канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: galinakireyeva@mail.ru. Researcher ID (WOS): H-6963-2016. Author ID (Scopus): 56184283000. ORCID: 0000-0002-4732-5895.

Губарева Екатерина Александровна, научный сотрудник лаборатории канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Author ID (Scopus): 56909987000.

Майдин Михаил Александрович, научный сотрудник лаборатории канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Author ID (Scopus): 56184141100.

Панченко Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий научной лабораторией канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия).

Тындык Маргарита Леонидовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научной лаборатории канцерогенеза и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия).

Федорос Елена Ивановна, кандидат сельскохозяйственных наук, старший научный сотрудник научной лаборатории канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия).

Круглов Степан Сергеевич, научный сотрудник лаборатории канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия).

Осетник Владислав Константинович, аспирант, ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург, Россия).

Анисимов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий научным отделом канцерогенеза и геронтологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Киреева Галина Сергеевна: общая координация работы над обзором, написание введения и заключения.

Губарева Екатерина Александровна: составление черновика рукописи.

Майдин Михаил Александрович: написание раздела обзора.

Панченко Андрей Владимирович: написание раздела обзора.

Тындык Маргарита Леонидовна: написание раздела обзора.

Федорос Елена Ивановна: литературный поиск и написание раздела обзора.

Круглов Степан Сергеевич: литературный поиск.

Осетник Владислав Константинович: литературный поиск.

Анисимов Владимир Николаевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-75-10017).

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHOR

Galina S. Kireeva, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: galinakireyeva@mail.ru. Researcher ID (WOS): H-6963-2016. Author ID: (Scopus): 56184283000. ORCID: 0000-0002-4732-5895.

Ekaterina A. Gubareva, Researcher, Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia). AuthorID (Scopus): 56909987000.

Mikhail A. Maydin, Researcher, Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia). AuthorID (Scopus): 56184141100.

Andrey V. Panchenko, MD, PhD, Head of Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia).

Margarita L. Tyndyk, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia).

Elena I. Fedoros, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia).

Stepan S. Kruglov, Researcher, Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia).

Vladislav K. Osetnik, Postgraduate, Saint-Petersburg University (Saint-Petersburg, Russia).

Vladimir N. Anisimov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Head of the Department of Carcinogenesis and Gerontology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health (Saint-Petersburg, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Galina S. Kireeva: coordination of the review, writing the introduction and conclusion.

Ekaterina A. Gubareva: drafting of the manuscript.

Mikhail A. Maydin: writing of the manuscript.

Andrey V. Panchenko: writing of the manuscript.

Margarita L. Tyndyk: writing of the manuscript.

Elena I. Fedoros: literature review, writing of the manuscript.

Stepan S. Kruglov: literature review.

Vladislav K. Osetnik: literature review.

Vladimir N. Anisimov: critical revision of manuscript for important intellectual content.

Funding

The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 18-75-10017).

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.