



*В.Н. Анисимов, Е.И. Федорос, В.А. Александров, А.В. Панченко, И.Г. Попович,
А.Г. Голубев, Е.А. Губарева, И.В. Мизгирев, А.Л. Семенов, М.Л. Тындык, М.Н. Юрова*

Навстречу юбилею создания первой отечественной экспериментально-онкологической лаборатории

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

*V.N. Anisimov, E.I. Fedoros, V.A. Alexandrov, A.V. Panchenko, I.G. Popovich, A.G. Golubev,
E.A. Gubareva, I.V. Mizgirev, A.L. Semenov, M.L. Tyndyk, M.N. Yurova*

Toward the Anniversary of the First National Experimental Oncology Laboratory

N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

В статье изложены основные этапы развития и направления научных исследований старейшей отечественной экспериментально-онкологической лаборатории, созданной по инициативе Н.Н. Петрова в 1926 г. Рассмотрены важнейшие результаты, полученные сотрудниками лаборатории, которые развивают идеи, заложенные её основателями.

Ключевые слова: перевиваемые опухоли; экспериментальная онкология; канцерогенез; старение; онкология; история науки

Для цитирования: Анисимов В.Н., Федорос Е.И., Александров В.А., Панченко А.В., Попович И.Г., Голубев А.Г., Губарева Е.А., Мизгирев И.В., Семенов А.Л., Тындык М.Л., Юрова М.Н. Навстречу юбилею создания первой отечественной экспериментально-онкологической лаборатории. Вопросы онкологии. 2023;69(5):938–948. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-938-948

✉ Контакты: Анисимов Владимир Николаевич, aging@mail.ru

The article presents the fundamental stages of development and research directions of the oldest national experimental oncology laboratory, founded on the initiative of N.N. Petrov in 1926. It discusses the most important results obtained by the laboratory's staff, which continues to develop the ideas laid down by its founders.

Keywords: transplantable tumors; experimental oncology; carcinogenesis; aging; oncology; history of science

For citation: Anisimov VN, Fedoros EI, Alexandrov VA, Panchenko AV, Popovich IG, Golubev AG, Gubareva EA, Mizgirev IV, Semenov AL, Tyndyk ML, Yurova MN. Toward the anniversary of the first national experimental oncology laboratory. *Vopr onkol.* 2023;69(5):938–948 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-938-948

*Светлой памяти Н.Н. Петрова,
Н.А. Кроткиной и Н.П. Напалкова
посвящается*

Старейшая экспериментально-онкологическая лаборатория России, созданная Н.Н. Петровым (рис. 1) при организации института онкологии в 1926 г в Ленинграде [1, 2] и первоначально носившая название «Лаборатория опухолевых штаммов», приближается к своему 100-летию. Первые отечественные исследования по индукции опухолей у животных канцерогенными агентами, в частности, каменноугольной смолой, были проведены еще раньше, в 1920 г., в лабораториях Н.Н. Петрова и Г.В. Шора. Н.Н. Петров вместе со своей ученицей Н.А. Кроткиной (рис. 2) воспроизвел опыты с накожным нанесением смол кроликам, проведенные японскими учеными Ямагивой и Ичикавой [3]. В ходе этих

опытов были заложены предпосылки дальнейших исследований по изучению этиологии и патогенеза химически индуцированных опухолей у экспериментальных животных.

В ходе почти ста лет непрерывной экспериментальной работы в лаборатории были предложены, апробированы и оптимизированы различные экспериментальные модели опухолей. Так, под руководством Н.А. Кроткиной, руководившей лабораторией до 1963 г., были получены новые штаммы перевиваемых опухолей. Эта работа стала продолжением пионерских исследований М.А. Новинского, который впервые показал возможность трансплантации опухолей. С 1930-х гг. сотрудниками лаборатории были проведены масштабные исследования различных канцерогенных соединений и изучены механизмы их действия. Разработанные таким образом модели перевиваемых и химически индуциро-



Рис. 1. Член-корреспондент АН СССР, академик АМН СССР Николай Николаевич Петров (1876–1964)



Рис. 2. Профессор Нина Александровна Кроткина (1886–1969)



Рис. 3. Академик РАМН Николай Павлович Напалков (1932–2008)

ванных опухолей в дальнейшем использовались как для прикладных исследований — разработки методов лечения и профилактики рака, так и для фундаментального изучения вопросов возникновения и развития новообразований, а также выявления эндогенных и экзогенных факторов, способных влиять на этот процесс.

Круг интересов сотрудников лаборатории не ограничивался опухолями экспериментальных животных. Так, Н.Н. Петров, который заложил основы сравнительной онкологии, инициировал создание коллекции препаратов новообразований у различных животных (млекопитающих, птиц, амфибий, рыб) и опухолеподобных разрастаний у растений.

Были проведены фундаментальные работы, отразившие важнейшие теории канцерогенеза. В частности, Н.Н. Петровым и Н.А. Кроткиной были проведены эксперименты, подтвердившие теорию эмбриональных зачатков Конгейма, в которых было показано развитие раковых опухолей из эмбриональных тканей. Было показано, что инородные факторы промотируют рак желчного пузыря, что согласовывалось с теорией хронического раздражения Вирхова [2, 3].

Коллективу лаборатории в содружестве с Р.А. Мельниковым и в дальнейшем — сотрудниками Сухумской медико-биологической станции, удалось впервые в мире индуцировать и описать опухоли костей у приматов, возникшие как в результате введения химических канцерогенов, так и под влиянием радиоактивных веществ [4]. Обобщение знаний о развитии опухолей человека, результатов опытов на приматах и мелких лабораторных животных с использованием различных моделей опухолевого роста позволило выявить общие причины и закономерности развития новообразований для экспериментального обоснования полиэтиологической теории рака Н.Н. Петровым [1].

Работа лаборатории не прерывалась даже в годы Великой Отечественной Войны и блокады Ленинграда. Трудно переоценить подвиг Н.А. Кроткиной, которая обеспечивала кормом популяцию лабораторных животных, полученных еще до войны из-за рубежа, и тем самым не дала потерять ее. Продолжались и научные исследования: ученые обрабатывали ранее полученный материал и провели опыты по изучению роли нервной системы в развитии опухолей у собак в 1942–1943 гг. После переезда лаборатории в составе Института в 1944 г. на Каменный остров сотрудники, опередив зарубежные исследования по этой проблеме, провели изучение влияния скудного и обильного питания на развитие опухолей, индуцированных метилхолантроном, и установили, что повышенная калорийность питания способствует развитию большего числа опухолей, а голодание снижает их частоту.

Активно изучались другие модифицирующие факторы канцерогенеза, в т. ч. гормональные воздействия. Так, А.М. Троицкой было показано, что введение кроликам канцерогенных углеводов в комбинации с эстрогенами приводит к выраженному полипозу маточных рогов и развитию аденокарцином матки. Параллельно под руководством академика АМН СССР Л.М. Шабада с 1952 г. в институте развивается лаборатория экспериментальной онкологии, проводившая совместные исследования с лабораторией опухолевых штаммов. В этой лаборатории проводили физико-химический анализ канцерогенов в организме и окружающей среде ученик акад. С.Н. Вавилова П.П. Дикун, И.А. Шендрикова, М.Л. Тындык. Отдельным направлением стало изучение эндокринологических аспектов возникновения и развития рака В.М. Дильманом. Важный вклад в исследования канцерогенности промышленных продуктов внес Г.Б. Плисс, в т. ч. создавший на крысах новый штамм лимфосаркомы.



Рис. 4. Сотрудники лаборатории экспериментальных опухолей, 1980 г.

Ученик Л.М. Шабада Н.П. Напалков (рис. 3) возглавил лабораторию опухолевых штаммов в 1963 г. и руководил ею до 1987 г. После переезда Института в пос. Песочный в 1964 г. лаборатория получила новое название — «Лаборатория экспериментальных опухолей» (рис. 4). Основными направлениями исследований в этот период были проблемы трансплацентарного канцерогенеза и возрастной чувствительности организма к канцерогенным факторам, изучение роли гормональных нарушений и других модифицирующих факторов в возникновении опухолей, морфогенеза злокачественных новообразований. Кроме того, проводилось тестирование промышленных продуктов и лекарственных препаратов на канцерогенность.

В начале 1960-х гг. в лаборатории в рамках приоритетного направления экспериментальной онкологии начали изучать особенности действия канцерогенов в различные периоды онтогенеза; в частности, Н.П. Напалковым к этому времени были получены данные о развитии опухолей в ряду поколений у животных, получавших тиреостатики. В 1965–1966 гг. Н.П. Напалковым и сотрудниками его лаборатории В.А. Александровым, А.Я. Лихачевым, О.П. Савельевой, И.А. Васильевой, И.Г. Попович, М.Н. Ивановым-Голицыным были начаты систематические исследования трансплацентарного и многогенерационного канцерогенеза, а также возмож-

ностей их предотвращения. Показано, что чувствительность организма к канцерогенам в пренатальный период в десятки раз выше, чем у взрослых [5]. Для проявления эффекта характерна стадийная специфичность: после воздействия на ранних стадиях эмбриогенеза (вплоть до плацентации) наиболее вероятна гибель, в период основного органогенеза (при экстраполяции на человека — 2–8-я недели) преобладает тератогенный эффект, тогда как в период гистогенеза и роста плода (начиная с 6–8-й недели и до конца пренатального развития) отмечается наибольший риск возникновения опухолей уже в постнатальном периоде жизни. Это показано в экспериментах на многих видах животных и соответствует эпидемиологическим данным [5]. Наиболее демонстративно это подтверждено после использования во время беременности в указанные сроки седативного средства талидомида (возникали грубые уродства у детей), а также диэтилстильбэстрола при угрожающем выкидыше (зарегистрированы случаи развития опухолей влагалища и шейки матки) [5]. Большинство канцерогенов являются тератогенами [6]. Собственно, трансплацентарный канцерогенез не является следствием ранее возникших пороков развития [5]. Совместно с П.П. Дикунном и его сотрудниками изучены механизмы проникновения некоторых канцерогенов через плаценту. Впервые была установлена опасность эндоген-

ного синтеза канцерогенных нитрозосоединений из их химических предшественников (комбинации аминов или амидов с пищевым нитритом) в организме беременных животных и последующим возникновением у потомства опухолей и пороков развития [5, 6]. Было показано, что генетическая предрасположенность и особенности метаболической активации канцерогенов в организме матери и плода определяют органо-тропизм, т. е. избирательность возникновения опухолей в органах-мишенях [6]. Установлена также видоспецифичность: например, у потомства крыс в результате трансплацентарного воздействия возникают опухоли нервной системы и почек, часто встречающиеся у детей [6]. Различные модифицирующие факторы, используемые в пре- или постнатальный периоды, могут не только усилить, но и препятствовать проявлению трансплацентарного канцерогенеза [6].

Эти исследования получили высокую оценку и международное признание. Так, сотрудники лаборатории были приглашены к участию в подготовке совместно с Международной программой химической безопасности (МПХБ) ВОЗ монографии «Принципы оценки риска для потомства в связи с воздействием химических веществ в период беременности» [6], а в 1988 г. Институтом совместно с Международным агентством по изучению рака (МАИР) была проведена международная конференция, посвященная перинатальному и многогенерационному канцерогенезу [8].

Исследования канцерогенеза на разных этапах онтогенеза включали анализ возрастной чувствительности к канцерогенным факторам. В.Н. Анисимов экспериментально обнаружил основные закономерности влияния возраста на чувствительность организма к различным канцерогенным агентам, объясняющие возрастное увеличение частоты злокачественных новообразований. Была выявлена роль возрастной динамики ферментных систем, отвечающих за метаболизм канцерогенов, репарации ДНК, а также и пролиферативной активности тканей в изменении их чувствительности к инициирующему действию химических, радиационных и гормональных канцерогенных агентов [9, 10].

Исследуя механизмы возрастных различий в канцерогенном действии нитрозосоединений в рамках сотрудничества с МАИР, А.Я. Лихачев и М.Л. Тындык установили роль алкилирования, репарации и синтеза ДНК в канцерогенезе, вызываемом этими агентами [11]. Эти исследования подтвердили, что клетки, подвергшиеся случайному воздействию канцерогенных агентов, накапливаются в тканях организма с возрастом и проходят несколько этапов на пути к озлокачествлению. Канцерогены поздних стадий

и промоторы опухолей у старых животных по сравнению с молодыми вызывали новообразования с повышенной частотой и укороченным латентным периодом [10].

В.Н. Анисимов обнаружил, что канцерогены ускоряют развитие гормонально-метаболических расстройств у животных, характерных для старения и способствующих канцерогенезу [12, 13]. Часть исследований проводилась совместно с лабораторией эндокринологии под руководством В.М. Дильмана. Их приоритетность была подтверждена международной конференцией «Возрастные факторы в канцерогенезе» проведенной совместно с МАИР в 1983 г. [12] и участием сотрудников лаборатории в подготовке монографии МПХБ «Принципы оценки эффектов химического воздействия на популяцию пожилых людей» [13].

Н.П. Напалков и его коллеги обнаружили прямое канцерогенное действие многих тиростатических соединений, не связанное с нарушением функции щитовидной железы и усилением функции гипофиза. А.Ф. Кондратьева изучала влияние фрагментации яичников на канцерогенез матки у кроликов и обнаружила, что наблюдаемые гормональные сдвиги не приводят к развитию новообразований матки. Она также изучала совместное действие ионизирующего излучения и химических бластомогенных агентов. Индукция постоянного эструса у самок крыс действовала на развитие новообразований как промотор [14].

Учитывая связь старения и канцерогенеза с гормонально-метаболическими изменениями, были впервые проведены исследования влияния антидиабетических препаратов бигуанидов, таких как метформин и буформин, на канцерогенез. Они показали, что бигуаниды имеют герпротекторные и антикарциногенные свойства [15, 16]. Аналогичный эффект был обнаружен при изучении пептидных биорегуляторов, полученных В.Х. Хавинсоном и В.Г. Морозовым [17]. Среди других факторов стоит отметить влияние неспецифического повреждения на канцерогенез, показанного М.А. Забежинским. В сотрудничестве с Г.Б. Плиссом он установил, что это влияние обусловлено альтерацией клеток-мишеней и стимуляцией их пролиферации, нарушением метаболизма канцерогенов и другими реакциями на повреждение.

К.М. Пожариский показал, что возникновение кишечных опухолей под влиянием 1,2-диметилгидразина (ДМГ) обусловлено действием таких модифицирующих факторов, как функциональная активность различных звеньев эндокринной системы, микробиологический статус организма и, в частности, состав кишечной флоры, неспецифическое повреждение слизи-

стой оболочки кишечника и вызываемый ими процесс репаративной регенерации [18, 19]. Для уточнения роли микробной кишечной флоры в метаболизме ДМГ в сотрудничестве с лабораторией экспериментальных биологических моделей АМН СССР были впервые проведены онкологические эксперименты на бескишечных животных, являющиеся, по-видимому, единственными в нашей стране. Они показали, что опухоли развиваются значительно слабее у бескишечных крыс [19].

Ряд работ, проведенных в лаборатории, был посвящен морфогенезу опухолей. Н.П. Напалков изучал морфологию и морфогенез опухолей щитовидной железы и в результате анализа огромного экспериментального материала описал последовательность развития предопухолевых изменений в этом органе [20]. К.М. Пожариский провел фундаментальные исследования по морфогенезу рака пищевода и толстой кишки [19]. На модели канцерогенеза, вызванного ДМГ у крыс, было обнаружено, что рак толстой кишки возникает *de novo*, а акцепторами канцерогенного воздействия являются пролиферирующие стволовые клетки эпителия кишечника.

Важным прикладным направлением деятельности лаборатории по сей день является оценка безопасности и канцерогенности различных соединений. К примеру, было показано канцерогенное действие гербицида 3-амино-1,2,4-триазола [21], в результате чего его применение в СССР было строго регламентировано, а в США — запрещено. Также под руководством Н.П. Напалкова была подтверждена канцерогенность инсектицида ДДТ; более того, было показано его негативное влияние на потомство животных, подвергнутых действию этого вещества в ряду 5 последовательных поколений. Это исследование внесло большой вклад в рекомендации МАИР о запрете применения ДДТ. Была доказана канцерогенная безопасность ряда лекарственных препаратов, в частности, ремантадина, кватерина, милдроната, амиксина, даларгина, дейтифорина и др.

За этот период работы лаборатории вокруг Н.П. Напалкова сформировалась авторитетная в России и за рубежом научная школа. За эти годы было защищено около двадцати докторских и пятидесяти кандидатских диссертаций в сфере экспериментальной онкологии (табл. 1). Многие ученики Н.П. Напалкова продолжили работать в Институте и руководили научными подразделениями. К.М. Пожариский возглавил патологоанатомическую лабораторию, В.Б. Окулов — лабораторию онкоиммунологии, В.А. Александров — лабораторию предклинических испытаний, А.Я. Лихачев, а потом М.А. Забежинский руководили лабораторией биофизики, В.Н. Аниси-

мов — лабораторией экспериментальных опухолей. Как и их учитель, они активно принимали участие в работе комитетов МАИР, сотрудничали с ВОЗ, ООН, МПХБ, входили в редколлегии отечественных и международных научных журналов, проблемные комиссии и Научные советы РАМН и Минздрава РФ, представляли результаты научной работы на крупнейших международных форумах.

После приглашения Н.П. Напалкова на должность Генерального ассистент-директора ВОЗ в Женеве в 1987 г., В.Н. Анисимов стал руководителем лаборатории экспериментальных опухолей. Под его руководством продолжилось изучение возрастных аспектов чувствительности организма к канцерогенам, связи канцерогенеза и старения, а также влияния эндогенных и экзогенных модифицирующих факторов на эти процессы. В 1998 г. по предложению Н.П. Напалкова и К.П. Хансона, который являлся директором Института, лаборатория получила более соответствующее основным направлениям её научных исследований название «Лаборатория канцерогенеза и старения».

С появлением современных молекулярно-генетических методов сотрудники лаборатории начали применять их при изучении различных аспектов опухолевого роста и старения. Было показано, что в опухолях, возникающих у потомства мышей, получивших 7,12-диметилбенз(а) антрацен (ДМБА) во время беременности, обнаруживаются точечные активирующие мутации онкогенов семейства *ras*. Также на модели трансплацентарного канцерогенеза, индуцированного N-нитрозо-N-метилмочевинной (НММ) у крыс было установлено, что после воздействия канцерогена увеличивается частота опухолей у животных во втором поколении [22]. Также была продемонстрирована трансгенерационная передача нарушений потомству после облучения: после спаривания облученных самцов с интактными самками их потомство оказалось более чувствительно к канцерогенам по сравнению с потомками интактных животных [22].

В опытах с 5-бромодезоксиуридином (БДУ) было установлено его генотоксическое действие, которое выражалось в возникновении мутаций и появлении злокачественных опухолей при его неонатальном введении [23] у животных вследствие вызывающего нестабильность генома. Было установлено, что это синтетическое пиримидиновое основание, за счет избирательного включения в ДНК оказывало канцерогенный эффект у мышей и крыс. Канцерогенный эффект БДУ выражался в повышении множественности и частоты появления опухолей, а также в снижении латентного периода их развития; эффект

был пропорционален дозе и наблюдался в следующем поколении [24]. При этом сокращалась продолжительность жизни животных, а также проявлялись признаки ускоренного старения. По результатам проведенных опытов был сделан вывод о том, что воздействие генотоксического агента (химического канцерогена или ионизирующего излучения) способно вызывать развитие опухолей и ускорять процесс старения [24], что было зарегистрировано в качестве научного открытия.

Для изучения фундаментальных механизмов канцерогенеза и старения в лаборатории было проведено множество экспериментов с использованием аутбредных мышей (SHR и NMRI) различных линий инбредных животных (C57BL/6, CBA, 129/Sv), в т. ч. с генетическими модификациями (трансгенных по HER-2/neu, нокаутных по PARP и p53) а также на мутантных мышцах SAMP-1 с ускоренным старением. Была проведена сравнительная оценка продолжительности жизни, возрастной динамики массы тела, репродуктивной функции, показателей жира-углеводного обмена, уровня гормонов, экспрессии ряда генов, развития спонтанных новообразований, а также чувствительность к некоторым канцерогенам. В частности, у мышей, нокаутных по PARP-1 (поли(АДФ-рибоза)полимераза-1, один из ключевых генов репарации ДНК) наблюдали уменьшение продолжительности жизни и повышенную частоту спонтанных и индуцируемых опухолей [25]. Некоторые признаки ускоренного старения также были выявлены у мышей, трансгенных по HER-2/neu [26].

Передача сигналов IGF1 предположительно является ключевым фактором, определяющим продолжительность жизни многоклеточных животных [27]. У мышей K14/mIGF1 по сравнению с мышами FVB/N скорость старения заметно увеличивается без сопутствующих изменений исходной смертности. В опубликованных случаях, когда передача сигналов IGF1 была изменена путем модификации экспрессии IGF1 печенью, мышцами или во всем теле, изменения продолжительности жизни связаны с исходной смертностью. Ускоренное старение и связанный с ним рост опухолей у мышей K14/mIGF1 согласуются с выводами о том, что возрастное снижение массы тимуса и тимулина в сыворотке ускоряется у мышей K14/mIGF1 [27]. Полученные результаты позволяют рассматривать инволюцию тимуса как основную детерминанту старения у мышей и свидетельствуют о важности учета математических артефактов данных, соответствующих уравнению Гомпертца – Мейкема, когда начальная смертность и скорость старения рассматриваются как детерминанты продолжительности жизни.

Были проведены многочисленные исследования факторов, модифицирующих канцерогенез и старение, таких как лекарственные препараты (мелатонин, антидиабетические препараты, пептидные биорегуляторы, энтеросорбенты), электромагнитные поля, нарушение светового режима.

Негативное влияние на организм нарушения светового режима было продемонстрировано в масштабной серии экспериментов на различных моделях. В частности, у трансгенных по HER-2/neu мышей и мышей CBA постоянное освещение значительно ускоряло развитие спонтанных опухолей [28]. В экспериментах, выполненных совместно с Петрозаводским государственным университетом, было показано, что у крыс в условиях как постоянного, так и естественного освещения в высоких широтах наблюдаются нарушения гомеостаза, такие как раннее выключение репродуктивной функции, развитие метаболического синдрома, повышение частоты опухолей, сокращается продолжительность жизни по сравнению с животными, которые содержатся при режиме освещения 12:12 [29]. Рабочая группа IARC, основываясь на эпидемиологических наблюдениях и экспериментальных данных, большей частью полученных в нашей лаборатории, пришла к выводу о том, что сменная работа в ночное время, вероятно, является канцерогенной для человека (группа 2A) [30]. Согласно недавним эпидемиологическим исследованиям, карты распределения заболеваемости раком груди и предстательной железы у человека совпадают с картами светового загрязнения. [30]. Совместные работы с Д.Ш. Бениашвили показали, что электромагнитные поля ультранизкой частоты (50 Гц) стимулируют канцерогенез молочной железы у крыс [31]. Кроме того, было обнаружено что излучение персональных компьютеров также оказывает стимулирующее действие на канцерогенез [32].

Впервые было обнаружено, что гормон эпифиза мелатонин способен ингибировать развитие рака молочной железы, легких, кожи, шейки матки, колоректального рака и сарком мягких тканей у лабораторных животных. Эти данные вошли в ряд кандидатских диссертаций сотрудников лаборатории и внешних соискателей (диссертации А.В. Панченко, Д.А. Батурина, И.Н. Алимовой, Е.А. Губаревой, Г.М. Веснушкина, О.Н. Дерябиной, Н.Ю. Заварзиной, Г.О. Керкешко, С.А. Мусатова, М.А. Осипова, С.В. Розенфельд, И.В. Черновой). Впервые показано действие экзогенного мелатонина при различном световом режиме на развитие новообразований, динамику биомаркеров старения, гомеостаза и продолжительность жизни у крыс [29]. Были выявлены механизмы, обуславливающие

ющие противоопухолевое и антиканцерогенное действие мелатонина, к примеру, изменение экспрессии онкогенов [33].

Совместно с Г.М. Жариновым установлено, что мелатонин увеличивает общую выживаемость пациентов с раком предстательной железы с плохим прогнозом после комбинированной гормональной лучевой терапии. В ретроспективное исследование были включены 955 пациентов с различными стадиями рака предстательной железы, которые получали комбинированную гормональную лучевую терапию с 2000 по 2019 г. Общая выживаемость больных РПЖ с благоприятным и промежуточным прогнозами, получавших или не получавших мелатонин, статистически значимо не отличалась. В группе с плохим прогнозом медиана общей выживаемости у пациентов, принимавших этот гормон эпифиза, составила 153,5 мес. против 64,0 мес. у пациентов, не принимавших его. Многофакторный анализ показал, что прием мелатонина является независимым прогностическим фактором и снижает риск смерти пациентов с РПЖ более, чем в два раза [34].

Совместно с Санкт-Петербургским институтом биорегуляции и геронтологии сотрудники лаборатории провели серию экспериментов по изучению влияния полипептидных препаратов эпифиза и тимуса, а также синтетических ди-, три- и тетрапептидов на продолжительность жизни и старение у крыс и мышей разных линий. Было показано, что эпиталамин (пептидный препарат эпифиза) и синтетический пептид эпиталон (Ala-Glu-Asp-Gly) увеличивают продолжительность жизни животных, а также снижают химически индуцированный и спонтанный канцерогенез [17].

В сотрудничестве с лабораторией онкоэндокринологии было показано, что подобными свойствами могут обладать и препараты, нормализующие метаболизм, в частности, антидиабетический бигуанид метформин. Этот препарат также способствовал увеличению продолжительности жизни животных и снижал показатели канцерогенеза на различных моделях опухолей [15]. Эти исследования показали, что нормализация развивающихся по мере старения гормональных, метаболических и иммунологических нарушений оказывать значительный геропротекторный и антиканцерогенный эффект.

Коллективом были проведены исследования с одной стороны канцерогенной безопасности, а с другой — потенциального антиканцерогенного и геропротекторного действия таких новых препаратов как различные индукторы интерферона, диабенол, пептид дельта-сна, энтеросорбент «Аквален», препараты янтарной кислоты, митохондриальный антиоксидант SkQ-1, рапами-

цин, а также производные лигнина (докторские диссертации — И.Г. Попович, А.В. Панченко, В.Г. Беспалова, кандидатские — М.Н. Юровой, В.Б. Войтенкова и П.А. Егормина). Методика изучения геропротекторного действия фармакологических веществ, разработанная и апробированная сотрудниками лаборатории, получила международное признание и была опубликована в пособии «Биологическое старение: методы и протоколы», издававшемся в США в 2007 и 2013 гг. [35].

В лаборатории велись также исследования опухолей домашних животных, которые продолжили сравнительно-онкологические исследования, начатые ещё Н.Н. Петровым. В частности, в сотрудничестве с Санкт-Петербургской Ветеринарной медицинской академией, была предложена классификация опухолей у собак и кошек [36].

Исследования на рыбах в институте начали проводиться с середины 70-х гг. прошлого века в лаборатории химических канцерогенных агентов. У истоков этого направления стояли сотрудники лаборатории Г.Б. Плисса, которые занимались изучением канцерогенности химических соединений на аквариумных рыбах *Danio rerio* (в англоязычной литературе zebrafish). В последние десятилетия эти рыбы, наряду с мышами, стали одним из излюбленных модельных объектов биомедицинских исследований. С 2013 г. исследования на рыбах были продолжены И.В. Мизгиревым в научном отделе канцерогенеза и онкогеронтологии. Основными направлениями работы стала разработка новых моделей опухолевого роста у *Danio rerio* и интеграция рыб в систему доклинических испытаний лекарственных препаратов. Для этих целей в отделе поддерживается самая большая в России коллекция трансгенных и мутантных *Danio rerio*, насчитывающая более 60 линий. В настоящее время сотрудники отдела способны выполнять практически весь спектр работ с *Danio rerio*, включая микроинъекции плазмидной ДНК в эмбрионы рыб, трансплантацию эмбриональных клеток (создание химерных организмов) и визуализацию флуоресцентных репортеров (GFP, dsRED, RFP, Cherry) и красителей. Также в рамках доклинических исследований разработаны методики компьютерного анализа поведения и сердечного ритма. Важным направлением работы является ксенотрансплантация клеток человека в эмбрионы *D. rerio* с последующим анализом реакции ксенографтов в ответ на воздействие противоопухолевых препаратов. Данная технология в перспективе может быть использована для персональной оценки чувствительности опухолевых клеток, полученных от пациентов, к действию химиотерапевтических агентов.

Таблица 1. Докторские диссертации, защищенные сотрудниками лаборатории или при их консультации

Год защиты	Ученая степень	Фамилия И.О. диссертанта	Название диссертации
1935	д.м.н.	Кроткина Н.А.	Докторская степень присуждена по совокупности работ
1969	д.м.н.	Напалков Н.П.	О бластомогенном действии тиреостатических веществ
1979	д.м.н.	Пожарисский К.М.	Экспериментальный анализ морфогенеза и патогенеза эпителиальных опухолей кишечника
1980	д.м.н.	Александров В.А.	Основные закономерности действия канцерогенных нитрозосоединений на организм в период эмбриогенеза
1983	д.м.н.	Окулов В.Б.	Экспериментальное исследование кейлонов при опухолевом росте
1983	д.м.н.	Мерабишвили В.М.	Методологические проблемы совершенствования информационных систем онкологической статистики
1984	д.м.н.	Анисимов В.А.	Экспериментальное исследование особенностей канцерогенеза в различные возрастные периоды
1984	д.м.н.	Лихачев А.Я.	Экспериментальное исследование роли алкилирования азотистых оснований ДНК в канцерогенезе
1987	д.м.н.	Забезинский М.А.	Влияние неспецифического повреждения тканей на канцерогенез (экспериментально-морфологическое исследование)
1997	д.м.н.	Васильев Б.В.	Патогенетические обоснования применения интерферона при комбинированном лечении рака шейки матки (клинико-экспериментальное исследование)
2002	д.б.н.	Сафарова Г.Л.*	Демографические закономерности старения населения
2002	д.вет.н.	Суховольский О.К.*	Комплексное лечение новообразований молочной железы и кожи у собак
2003	д.б.н.	Кветная Т.В.*	Мелатонин как биологический маркер опухолевых и нейродегенеративных заболеваний в пожилом и старческом возрасте
2004	д.м.н.	Беспалов В.Г.	Синтетические и природные антиканцерогенные вещества в профилактике рака
2005	д.б.н.	Попович И.Г.	Модификация канцерогенеза препаратами, обладающими свойствами геропротекторов
2009	д.м.н.	Виноградова И.А.*	Влияние светового режима, мелатонина и эпиталона на биомаркеры старения, возрастную патологию и продолжительность жизни (экспериментальное исследование)
2010	д.б.н.	Михальский А.И.*	Старение гетерогенных популяций: статистический анализ и математическое моделирование
2011	д.б.н.	Бажанова Е.Л.*	Механизмы регуляции апоптоза нейроэндокринной системы гипоталамуса в позднем онтогенезе
2011	д.м.н.	Холодова Н.Б.*	Неврологические, нейропсихологические и нейро-физиологические проявления преждевременного старения у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС
2012	д.б.н.	Борисенков М.Ф.*	Биоритмы, продолжительность жизни и злокачественные новообразования у человека на Севере
2012	д.б.н.	Голубева Е.Ю.*	Качество жизни населения пожилого и старческого возраста в российской части Баренц-Евроарктического региона (на примере Архангельской области): пути совершенствования организации медико-социального обслуживания
2019	д.м.н.	Панченко А.В.	Новый класс препаратов на основе продуктов гидролизного лигнина: обоснование применения в качестве средств сопроводительной химио- и радиолучевой терапии злокачественных новообразований (экспериментальное исследование)
2020	д.б.н.	Голубцова Н.Н.*	Регуляторные механизмы развития и старения дермы человека

*Сотрудники сторонних организаций

В тесном сотрудничестве с Институтом проблем управления РАН, Институтом вычислительной математики РАН, Институтом демографических исследований Общества им. Макса Планка (Росток, Германия) и Университетом Дюка (Дюрем, Северная Каролина, США) в лаборатории разрабатываются новые подходы и методы математического анализа и компьютерного моделирования результатов клинических исследований и экспериментов на животных [37]. При исследовании кинетических кривых старения популяций и развития новообразований у их представителей была показана прямая

корреляция между типом замедления старения, вызываемого различными геропротекторами, и его связью с возникновением опухолей, что подтвердило обнаруженные паттерны старения населения. Результаты многолетних исследований и опыт лаборатории оказались востребованными при подготовке Программы ООН по исследованиям старения в 21-м веке в мире и Европейском регионе [38, 39].

С 2018 г. под руководством А.В. Панченко, а с 2020 г. – Е.И. Федорос, в лаборатории канцерогенеза и старения продолжают исследования механизмов канцерогенеза, в т. ч. транс-

генерационного [40, 41], а также поиск новых средств первичной профилактики опухолей и обладающих геропротекторными свойствами [42]. Были изучены взаимоотношения суточных ритмов организма, опухоли и их влияния на лечение [43]. Кроме того, ведется работа по новым направлениям фундаментальных и прикладных исследований. Так, в сотрудничестве с научной лабораторией молекулярной онкологии реализуется проект по исследованию роли дефектов генов репарации ДНК в канцерогенезе и старении у генно-модифицированных животных, несущих инактивирующие мутации в генах CHEK, GPRC5A, NBS1, BLM и XRCC [44]. Совместно с научным отделом онкоиммунологии решается важная практическая задача по созданию инновационных клеточных продуктов для лечения злокачественных опухолей в рамках программы доклинических исследований аутологичной противоопухолевой дендритно-клеточной вакцины, предназначенной для лечения онкологических пациентов с исчерпанными возможностями.

В настоящем обзоре описаны основные направления деятельности лаборатории за практически столетнюю историю, которые отражают развитие идей ее основателей Н.Н. Петрова и Н.А. Кроткиной, а также долгие годы руководившего ее работой Н.П. Напалкова. В настоящее время сотрудники лаборатории развивают фундаментальные исследования в области старения и канцерогенеза, а также поиск средств их профилактики.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Анисимов В.Н. — идея публикации, сбор и обработка материала, подготовка иллюстраций;

Федорос Е.И. — идея публикации, критический пересмотр рукописи, окончательное одобрение статьи;

Александров В.А. — сбор материала, критический пересмотр рукописи;

Панченко А.В. — анализ материала, написание черновика рукописи;

Попович И.Г. — идея публикации, критический пересмотр рукописи;

Голубев А.Г. — подготовка раздела по тематике, критический пересмотр рукописи;

Губарева Е.А. — подготовка раздела по тематике, корректура текста;

Мизгирев И.В. — подготовка раздела по тематике;

Семенов А.Л. — подготовка раздела по тематике;

Тындык М.Л. — подготовка раздела по тематике, подготовка иллюстраций;

Юрова М.Н. — сбор материала, подготовка раздела по тематике.

Authors' Contributions

Anisimov V.N. — conceived the publication, collected and processed data, and prepared the illustrations;

Fedoros E.I. — contributed to the concept of the publication, conducted a critical review of the manuscript, and provided final approval for the article;

Alexandrov V.A. — was responsible for data collection and conducted a critical review of the manuscript;

Panchenko A.V. — performed data analysis and drafted the manuscript;

Popovich I.G. — contributed to the concept of the publication and conducted a critical review of the manuscript;

Golubev A.G. — was involved in the preparation of the section related to thematic content and conducted a critical review of the manuscript;

Gubareva E.A. — participated in the preparation of the section related to thematic content and proofread the text;

Mizgirev I.V. — contributed to the preparation of the section related to thematic content;

Semenov A.L. — was involved in the preparation of the section related to thematic content;

Tyndyk M.L. — contributed to the preparation of the section related to thematic content and was responsible for preparing the illustrations;

Yurova M.N. — collected data and contributed to the preparation of the section related to thematic content.

ЛИТЕРАТУРА

- Петров Н.Н. Краткий очерк сравнительной патологии опухолей у животных и человека. Л.: Медгиз. 1941:63 [Petrov NN. A brief overview of the comparative pathology of tumors in animals and man. L.: Medgiz. 1941:63 (In Russ.)].
- Анисимов В.Н., Забежинский М.А., Попович И.Г. К 85-летию создания первой отечественной экспериментально-онкологической лаборатории. Вopr. онкол. 2011;57(1):107-118 [Anisimov VN, Zabezhinskiy MA, Popovich IG. To the 85th anniversary of the first national experimental oncological laboratory. Vopr onkol. 2011;57(1):107-118 (In Russ.)].
- Кроткина Н.А., Петров Н.Н. Опыт работы лаборатории штаммов опухолей. В кн.: Тридцать лет деятельности Института онкологии Академии медицинских наук СССР, 1926-1956. Итоги клинико-лечебной, научно-исследовательской и организационной работы. Под ред. Сереброва А.И., Холдина С.А., Чаклина А.В. Ленинград: АМН СССР, Институт онкологии. 1956:32-36 [Krotkina NA, Petrov NN. The work experience of the laboratory of tumor strains. In: Thirty years of activity of the Institute of Oncology of the Academy of Medical Sciences of the USSR, 1926-1956. Results of clinical, medical research, and organizational work. Ed. by Serebrov AI, Kholdin SA, Chaklin AV. Leningrad: AMS of the USSR, Institute of Oncology. 1956:32-36 (In Russ.)].
- Петров Н.Н., Кроткина Н.А., Вадова А.В., Постникова З.А. Динамика возникновения и развития злокачественного роста в эксперименте на обезьянах». М.: изд. АМН СССР. 1951 [Petrov NN, Krotkina NA, Vadova AV, Postnikova ZA. The dynamics of the onset and development of malignant growth in experiments on monkeys. Moscow: Publishing House of the AMS of the USSR. 1951 (In Russ.)].
- Напалков Н.П. Трансплацентарный канцерогенез. Вестник АМН СССР. 1977;10:14-19 [Napalkov NP. Transplacental carcinogenesis. Vestnik AMS USSR. 1977;10:14-19 (In Russ.)].

6. Alexandrov VA, Anderson EL, Anisimov VN, et al. Principles for evaluating health risks to progeny associated with exposure to chemicals during pregnancy (environmental health criteria 30) [Internet]. Geneva:WHO. 1984:177. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39375>.
7. Anisimov VN. Carcinogenesis and Aging. *Advances in Cancer Research*. 1983;365-424. [http://dx.doi.org/10.1016/s0065-230x\(08\)60684-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0065-230x(08)60684-3).
8. Alexandrov VA, Popovich IC, Anisimov VN, et al. Influence of hormonal disturbances on transplacental and multigeneration carcinogenesis. Eds NP Napalkov, JM Rice, L Tomatis, et al. *Perinatal and Multigeneration Carcinogenesis*. IARC Sci Publ N 96. Lyon: IARC. 1989:35-50.
9. Anisimov VN. *Carcinogenesis and aging*, Vols. 1 & 2. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc. 1987;1:168&2:146.
10. Анисимов В.Н. Синдром ускоренного старения при воздействии канцерогенных факторов окружающей среды. *Рос. Физиол. ж. им. И.М. Сеченова*. 2010;96(8):817-833 [Anisimov VN. Syndrome of accelerated aging induced by carcinogenic environmental factors. *I.M. Sechenov Physiological Journal*. 2010;96(8):817-833 (in Russ.)].
11. Анисимов В.Н. Возрастные изменения чувствительности к канцерогенам и профилактика рака. *Вестник АМН СССР*. 1989;8:84-92 [Anisimov VN. Age-related changes in sensitivity to carcinogens and cancer prevention. *Vestnik AMC USSR*. 1989;8:84-92 (in Russ.)].
12. *Age-related Factors in Carcinogenesis*. IARC Scientific Publication No. 58. Likhachev A, Anisimov V, Montesano R, eds. 1985. IARC. 1985;(58):288.
13. Anisimov VN, Birnbaum L, Butenko G, et al. Principles for evaluating chemical effects on the aged population. Geneva: WHO. 1993:159.
14. Анисимов В.Н. Бластомогенез у крыс с персистирующим эструсом. *Вопр. онкол.* 1971;17(8):67-75 [Anisimov VN. Blastomogenesis in rats with persistent oestrus. *Vopr onkol.* 1971;17(8):67-75 (in Russ.)].
15. Anisimov VN. Chapter 17. Antidiabetic biguanides as anti-aging drugs. *Anti-aging Drugs*. 2017;416-32. <https://doi.org/10.1039/9781782626602-00416>.
16. Anisimov VN. Aging and cancer biology. In: *Geriatric Oncology*. M Extermann, ed. 2020:91-109. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-57415-8>.
17. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Пептидные биорегуляторы и старение. СПб: Наука. 2003:232 [Khavinson VKh, Anisimov VN. Peptide bioregulators and aging. SPb: Nauka. 2003:232 (in Russ.)].
18. Anisimov VN. Carcinogenesis and aging 20 years after: Escaping horizon. *Mech Ageing Dev*. 2009;130:105-121. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2008.02.004>.
19. Pozharisski KM, Likhachev AJ, Klimashevski VF, et al. Experimental intestinal cancer research with special reference to human pathology. *Adv Cancer Res*. 1979;30:165-237. [https://doi.org/10.1016/s0065-230x\(08\)60897-0](https://doi.org/10.1016/s0065-230x(08)60897-0).
20. Napalkov NP. Tumors of the thyroid gland. In: *Pathology of Tumours in Laboratory Animals*. Vol. 1, Tumours of the Rat. Part 2. VS Turusov, Mohr U, eds. IARC Sci.Publ. 1976;4:239-72.
21. Напалков Н.П. Бластомогенное действие 6-амино-1,2,4-триазола. *Гигиена труда и профзаболеваний*. 1962;6:48-51 [Napalkov NP. Blastomogenic effect of 6-amino-1,2,4-triazole. *Hygiene of labor and occupational diseases*. 1962;6:48-51 (in Russ.)].
22. Loktionov A, Popovich I, Zabezhinski M, et al. Transplacental and transgeneration carcinogenic effect of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene: relationship with ras oncogene activation. *Carcinogenesis*. 1992;13:19-24. <https://doi.org/10.1093/carcin/13.1.19>.
23. Napalkov NP, Anisimov VN, Likhachev AJ, et al. 5-Bromodeoxyuridine-induced carcinogenesis and its modification by persistent estrus syndrome, unilateral nephrectomy, and X-irradiation in rats. *Cancer Res*. 1989;49:318-323.
24. Anisimov VN. The sole DNA damage induced by bromodeoxyuridine is sufficient for initiation of both aging and cancer in vivo. *Ann NY Acad Sci*. 1994;719:494-501. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb56854.x>.
25. Anisimov VN, Ukraintseva SV, Yashin AI. Cancer in rodents: Does it tell us about cancer in humans? *Nature Rev. Cancer*. 2005;5(10):807-19. <https://doi.org/10.1038/nrc1715>.
26. Анисимов В.Н., Алимова И.Н. Использование мутантных и трансгенных мышей для изучения механизмов старения и возрастной патологии. *Успехи геронтол.* 2001;7:72-94 [Anisimov VN, Alimova IN. Use of mutant and transgenic mice to study the mechanisms of aging and age-related pathology. *Adv Gerontol*. 2001;7:72-94 (in Russ.)].
27. Anisimov VN, Labunets IF, Popovich IG, et al. In mice transgenic for IGF1 under keratin-14 promoter, lifespan is decreased and the rates of aging and thymus involution are accelerated. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(7):2098-110. <https://doi.org/10.18632/aging.101903>.
28. Anisimov VN, Bartke A. The key role of growth hormone – insulin – IGF-1 signaling in aging and cancer. *Critical Rev. Oncology/Hematology*. 2013;87(3):201-23. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.01.005>.
29. Vinogradova IA, Anisimov VN, Bukalev AV, et al. Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rats. *Aging (Albany, N.Y.)*. 2009;1:855-65. <https://doi.org/10.18632/aging.100092>.
30. Anisimov VN, Aronson KJ, Bhatti P, et al. *Night Shift Work*. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. Lyon: IARC. 2020;124:371.
31. Anisimov VN, Zhukova OV, Beniashvili D, et al. Light deprivation, electromagnetic fields and mammary carcinogenesis. *Adv Pineal Res*. 1994;7:229-234.
32. Муратов Е.И., Забежинский М.А., Попович И.Г., Анисимов В.Н. Влияние излучений, создаваемых видеотерминалом персонального компьютера, на спонтанный и индуцируемый эстрадиолом дипропионатом канцерогенез у мышей. *Вопр. онкол.* 1997;43(2):192-197 [Muratov EI, Zabezhinsky MA, Popovich IG, Anisimov VN. Effect of radiation generated by a personal computer video terminal on spontaneous and estradiol dipropionate-induced carcinogenesis in mice. *Vopr onkol.* 1997;43(2):192-7 (in Russ.)].
33. Панченко А.В., Губарева Е.А., Анисимов В.Н. Роль циркадианных ритмов и «клеточных часов» в старении и развитии онкологических заболеваний. *Успехи геронтол.* 2016;29(1):29-37 [Panchenko AV, Gubareva EA, Anisimov VN. The role of circadian rhythms and the “cellular clock” in age-associated diseases. *Advances in Gerontology*. 2016;29(1):29-37 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.1010.1134/S2079057017010131>.
34. Zharinov GM, Bogomolov OA, Chepurnaya IV, et al. Melatonin increases overall survival of prostate cancer patients with poor prognosis after combined hormone radiation treatment. *Oncotarget*. 2020;11(41):3723-9. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.27757>.
35. Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinski MA. Methods of testing pharmacological drugs effects on aging and life span in mice. *Biological Aging*. 2013:145-60. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-62703-556-9_12.

36. Забежинский М.А., Суховольский О.К., Анисимов В.Н., и др. Спонтанные опухоли у домашних животных. *Вопр. онкол.* 1993;39(7):259-268 [Zabzhinsky MA, Sukhovolsky OK, Anisimov VN, et al. Spontaneous tumors in domestic animals. *Vopr onkol.* 1993;39(7):259-68 (in Russ.)].
37. Геронтология in silico: становление новой дисциплины. Математические модели, анализ данных и вычислительные эксперименты. Под ред. Марчука Г.И., Анисимова В.Н., Романохи А.А., Яшина А.И. М.: изд-во БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007:535 [Gerontology in silico: the emergence of a new discipline. Mathematical models, data analysis and computational experiments. GI Marchuk, VN Anisimov, AA Romanyukha, AI Yashin, eds. Laboratory of knowledge, 2007:535 (in Russ.)].
38. Andrews GR, Sidorenko A, Andrianova LF, et al. The United Nation Research Agenda on Ageing for the 21st century. *Adv Ger.* 2001;7:7-25.
39. Churilov LP, Stroev YI. The life as a struggle for immortality: history of ideas in Russian gerontology (with immunoneuroendocrine bias). *Inc Health, Wellbeing, Competence and Aging.* P-C Leung, J Woo, W Koffler, eds. Hong Kong: The Chinese University of Hong Kong. 2013:81-136.
40. Zhanataev AK, Pigarev SE, Fedoros EI, et al. Antigenotoxic and antimutagenic effects of lignin derivative BP-C2 against dioxidine and cyclophosphamide in vivo in murine cells. *Toxicology Reports.* 2022;9:743-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.03.041>.
41. Панченко А.В., Пигарев С.Е., Федорос Е.И., и др. Трансгенерационный канцерогенез, индуцированный уреганом, у потомков мышей-самцов BALB/C, подвергнутых общему равномерному гамма-облучению. *Вопр. онкол.* 2023;69(2):246-252 [Panchenko AV, Pigarev SE, Fedoros EI, et al. Urethane-induced transgenerational carcinogenesis in the offsprings of BALB/c male mice exposed to total body gamma irradiation. *Vopr Onkol.* 2023;69(2):246-52 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-246-252>.
42. Semenov AL, Tyndyk ML, Von JD, et al. Effects of isoflavone-rich NADES extract of pueraria lobata roots and astaxanthin-rich phaffia rhodozyma extract on prostate carcinogenesis in rats. *Plants.* 2023;12(3):564. <http://dx.doi.org/10.3390/plants12030564>.
43. Panchenko AV, Tyndyk ML, Maydin MA, et al. Melatonin Administered before or after a Cytotoxic Drug Increases Mammary Cancer Stabilization Rates in HER2/Neu Mice. *Chemotherapy.* 2020;65(1-2):42-50. <http://dx.doi.org/10.1159/000509238>.
44. Юрова М.Н., Голубев А.Г., Алексахина С.Н., и др. Влияние инактивирующей гетерозиготной мутации в гене NBS1 на маркеры повреждения, репарации ДНК и апоптоза у мышей. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 2023;174(2):197-202 [Yurova MN, Golubev AG, Aleksakhina SN, et al. The effect of inactivating heterozygous mutation in NBS1 gene on DNA damage and repair markers and apoptosis in mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2023;175(2):197-202 (in Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.47056/0365-9615-2023-175-2-197-202>.

Поступила в редакцию 05.05.2023

Прошла рецензирование 07.06.2023

Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

Анисимов Владимир Николаевич / Anisimov Vladimir Nikolaevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3683-861X>, SPIN-код: 1760-9080.

Федорос Елена Ивановна / Fedoros Elena Ivanovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2426-9843>, SPIN-код: 3302-1384.

Александров Валерий Анатольевич / Aleksandrov Valery Anatolevich

Панченко Андрей Владимирович / Panchenko Andrey Vladimirovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5346-7646>, SPIN-код: 4741-1855.

Попович Ирина Григорьевна / Popovich Irina Grigorevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9937-025X>, SPIN-код: 2061-7558.

Голубев Алексей Георгиевич / Golubev Alexei Georgevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2129-6205>.

Губарева Екатерина Александровна / Gubareva Ekaterina Aleksandrovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9212-6086>, SPIN-код: 5556-8242.

Мизгирев Игорь Викторович / Mizgirev Igor Viktorovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0710-4094>, SPIN-код: 3302-1384.

Семенов Александр Леонидович / Semenov Alexandr Leonidovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5190-0629>, SPIN-код: 4301-8679.

Тындык Маргарита Леонидовна / Tyndyk Margarita Leonidovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4755-9317>, SPIN-код: 6349-0014.

Юрова Мария Николаевна / Yurova Maria Nikolaevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3589-5871>, SPIN-код: 3497-5175.