

УДК 616–006.04:57.034:576.32/34

## РОЛЬ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Алибаев Д.Р.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа,  
e-mail: [alibaevdmitry@gmail.com](mailto:alibaevdmitry@gmail.com)

Исследование посвящено изучению циркадных ритмов и нарушений в их работе с медико-диагностической точки зрения в свете формирования, развития и лечения онкологических заболеваний. Изучены циркадные ритмы и их биохимическая природа. Рассмотрены основные структурные компоненты клеточных часов и их участие в метаболизме как на клеточном, так и на организменном уровнях. Выявлены принципы взаимодействия клеточных часов с внешней средой и наиболее распространенные причины сбоев в их работе, способные привести к онкологическим заболеваниям. Оценена деструктивное воздействие позднего хронотипа на организм на разных уровнях организации живой материи, запускающее ряд онкогенных процессов. Отмечены воздействия отдельных компонентов клеточных часов на усиление и подавление развития опухолей. Рассмотрены возможности диагностики онкологических заболеваний по нарушению в работе определенных белков клеточных часов. Изучено прикладное значение хронобиологических знаний для более полного понимания патогенеза и изменений метаболической активности раковых клеток во времени, что в перспективе позволит более эффективно воздействовать на опухоли гораздо меньшими дозами препаратов и, следовательно, с меньшими побочными эффектами от лечения химио- и физиотерапией.

**Ключевые слова:** клеточные часы, онкологические заболевания, джет-лаг

## ROLE OF CIRCADE RHYTHMS IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ONCOLOGICAL DISEASES

Alibaev D.R.

*Bashkir state medical university, Ufa, e-mail: [alibaevdmitry@gmail.com](mailto:alibaevdmitry@gmail.com)*

The study is devoted to the study of circadian rhythms and disorders in their work from a medical diagnostic point of view in the light of the formation, development and treatment of oncological diseases. Circadian rhythms and their biochemical nature were studied. The main structural components of cellular clocks and their participation in metabolism both at the cellular and at the organism level are considered. The principles of interaction of cellular clocks with the external environment and the most common causes of failures in their work, which can lead to cancer, are revealed. The destructive impact of the late chronotype on the organism at different levels of the organization of living matter, which triggers a number of oncogenic processes, has been evaluated. The effects of individual components of the cell clock on the enhancement and suppression of the development of tumors are noted. The possibilities of diagnosing oncological diseases due to disruption in the work of certain proteins of cellular clocks are considered. The practical significance of chronobiological knowledge has been studied for a more complete understanding of the pathogenesis and changes in the metabolic activity of cancer cells over time, which in the long term will make it possible to more effectively influence tumors with much lower doses of drugs and, therefore, with less side effects from chemo- and physiotherapy.

**Keywords:** cell clock, cancer, jet-lag

Занимая первое место по смертности, онкологические заболевания являются одной из малоизученных угроз существования человечества, поражая ткани человека на уровне клетки, поэтому изучение механизма клеточных часов и временной соотносённости метаболизма в клетках, а также возможности воздействия на него позволят разработать новые более эффективные подходы в борьбе с этой болезнью.

Все живые организмы внутри клеток имеют собственные часы, которые посредством воздействия, в первую очередь, света, а также в зависимости от регулярности поступления пищи и физической активности (рис. 1) устанавливают с внешней средой прочную связь и подстраивают под неё физиологические и биохимические процессы как на клеточном, так и на организменном уров-

не [1]. Такое эволюционное приспособление возникло для упрощения скоординированной работы клеток организма в соответствии с окружающими условиями и позволяет значительное время обходиться без света, сохранив прежние ритмы. Например, достаточно сильное ощущение чувства голода перед обедом и чувство дискомфорта даже при небольших изменениях в часовых поясах [2].

Различают центральные часы, расположенные в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, и периферические, расположенные в клетках всех других органов и тканей, в разной степени зависимые и по-разному отсроченные от центральных при помощи нейрогуморальной регуляции [3]. Ритмы образуются при ежедневном повторяющемся каждые 24 часа взаимодействии компонентов молекулярных часов, включающих ос-

новную, дополнительную и регуляторную петли обратной связи (рис. 2) [3]. Однако сложная организация и разная чувстви-

тельность органов к определённым стимулам могут стать причиной ряда патологий, включая онкологические заболевания [4, 5].

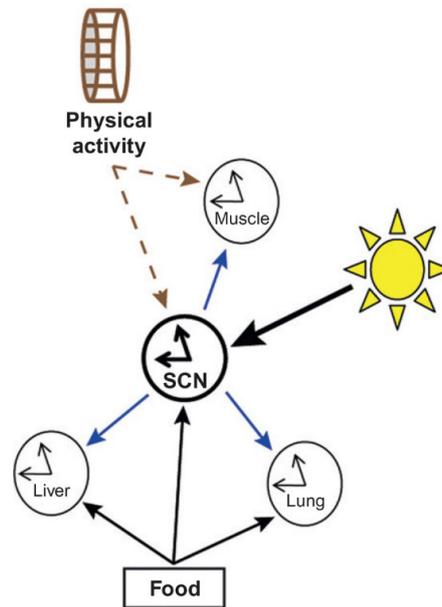


Рис. 1. Основные синхронизаторы клеточных часов с внешней средой [2]

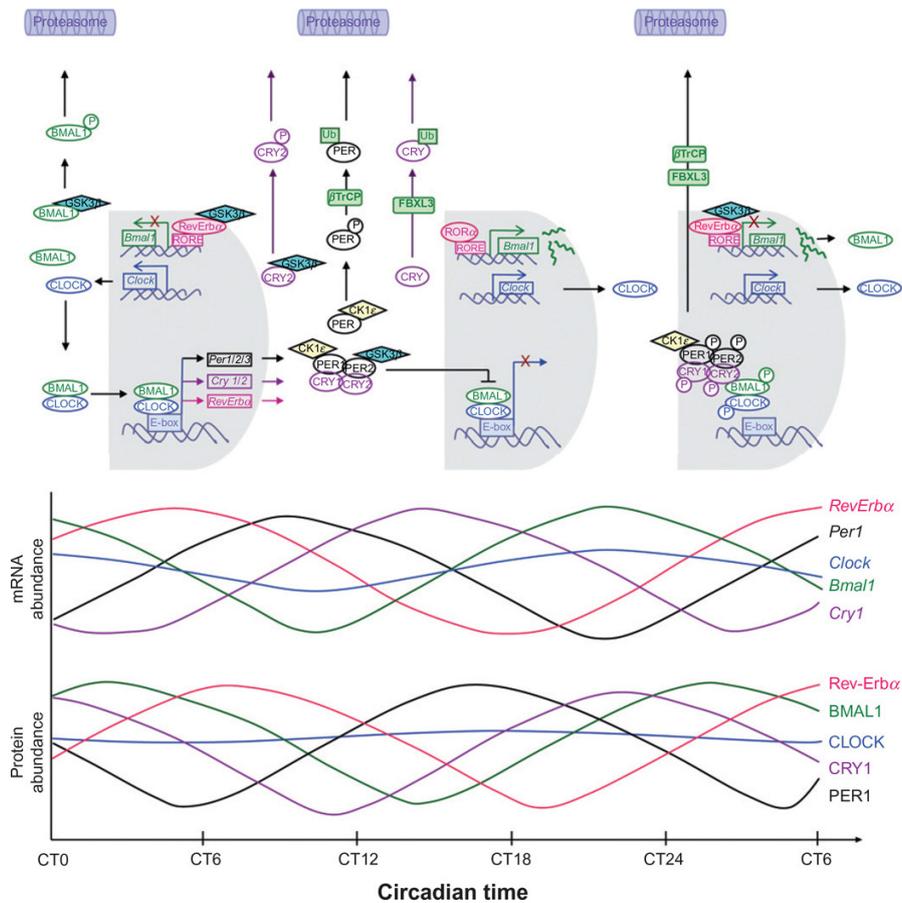


Рис. 2. Суточные превращения компонентов клеточных часов от пробуждения (CT0) до полудня следующего дня (CT6) для дневного животного в естественных условиях [2]

У пациентов с дезорганизацией клеточного метаболизма во времени отмечается высокий риск возникновения онкологических заболеваний и быстрого метастазирования, снижение эффективности противоракового лечения и выживаемости [5]. Одним из стимулов запуска раковых процессов может стать поздний хронотип – хроническое и наиболее опасное нарушение циркадных ритмов, результатом которого являются эрозии слизистой желудочно-кишечного тракта, постоянный стрессовый фактор и ожирение, по своей природе являющиеся деструктивными состояниями для человека, способными не только значительно повысить вероятность, но и стать первопричиной ракового заболевания [5–11].

Важное место в риске развития онкологических заболеваний с чувствительность организма к определённому фактору внешней

среды. Например, у слабовидящих людей периферические часы гораздо более автономны от центральных часов, реагирующих на свет, поэтому у них отмечается гораздо меньший риск возникновения рака [12].

На сегодняшний день выявлены прямые связи белков циркадных ритмов с возникновением и протеканием ряда онкологических заболеваний, в частности, с онкогенными вирусными инфекциями [6, 9, 12]. Например, между вирусом герпеса и убиквитин-специфической протеазой (HAUSP). Выявлено ингибирующее действие белков PER на убиквитин-лигазу MDM2 E3 водителя рака p53 и убиквитирующая стимуляция белков CRY на водитель рака c-MYC (рис. 3) [6, 8]. Другим примером является высокая корреляция между рецидивами у пациентов с раком молочной железы и поздним хроно-типом [6, 9].

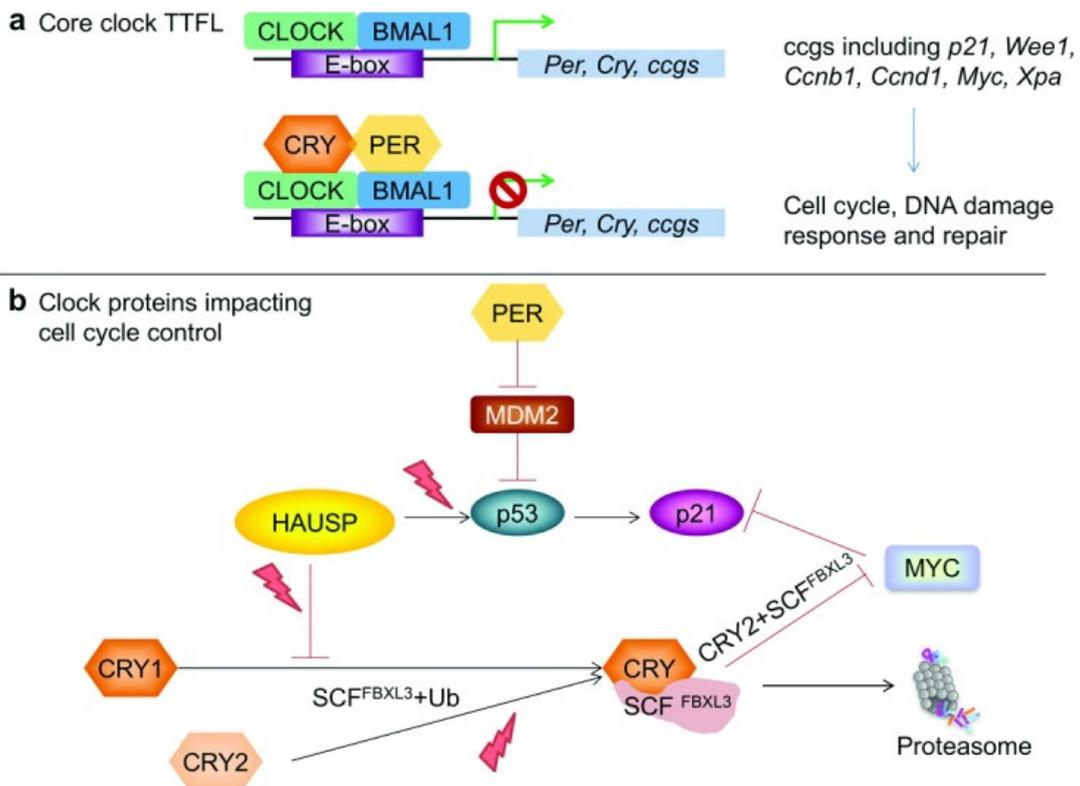


Рис. 3. а – образование белков клеточных часов семейств PER и CRY по принципу отрицательной обратной связи, б – связь этих белков с онкогенным действием вируса герпеса человека [6]

Выявлены механизмы связывания ДНК с помощью белков основной петли CLOCK и механизмы включения белком PER1 репаративных ферментов при двухцепочечных разрывах ДНК [9]. Выявлена роль белка BMAL1 в предотвращении колоректального рака, обусловленного воздействием  $\gamma$ -излучения. Белок Per1 обладает функцией подавления опухоли, в то время как Per2 усиливает пролиферацию патологических клеток у больных с раком молочной железы [9, 12].

Как правило, онкологические заболевания предполагают нарушения в работе циркадных ритмов на клеточном уровне в тканях (до 12 часов разницы), а также на системном уровне, широко распространены нарушения сна, несмотря на это даже на поздней стадии волны пролиферативной активности опухоли не дезорганизованы во времени и могут варьировать в зависимости от типа ткани и опухоли [6, 9]. Так как уже исследованы взаимосвязи многих видов рака человека и млекопитающих и изменения активности соответствующих компонентов клеточных часов и связанных с ними метаболических датчиков и рецепторов, противораковая терапия может предусматривать подавление роста опухоли путём воздействия цитотоксических веществ на клетки в момент клеточной пролиферации, тем самым повышая эффективность лечения [6].

Таким образом, нарушения циркадного ритма играют важнейшую роль в развитии и течении онкологических заболеваний. Хочется верить, что все те накопленные хронобиологические знания, мы сможем применять как в диагностике той или иной формы рака, так и для эффективного и, главное, своевременного лечения онкологических заболеваний.

#### Список литературы

1. Ralph E. Mistlberger Nonphotic Entrainment in Humans? [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0748730405277982> (Дата обращения: 10.02.2019).
2. Mellani Lefta Circadian Rhythms, the Molecular Clock, and Skeletal Muscle – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4545213/> (Дата обращения 10.02.2019).
3. A. Mayeuf Louchart Skeletal muscle functions around the clock – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.12517> (Дата обращения: 10.02.2019).
4. Shawn D. Youngstedt Circadian Phase-Shifting Effects of Bright Light, Exercise, and Bright Light + Exercise [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.jcircadianrhythms.com/articles/10.5334/jcr.137/> (Дата обращения: 10.02.2019).
5. Joseph T. Bass The circadian clock system's influence in health and disease [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5664921/> (Дата обращения: 10.02.2019).
6. Katja A. Lamia Ticking time bombs: connections between circadian clocks and cancer– [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5664980/> (Дата обращения 10.02.2019).
7. Isabella M. Hower Circadian Rhythms, Exercise, and Cardiovascular Health – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.jcircadianrhythms.com/articles/10.5334/jcr.164/> (Дата обращения: 10.02.2019).
8. Kelly Glazer Baron. Circadian Misalignment and Health [Электронный ресурс]. – Режим доступа – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4677771/> (Дата обращения: 10.02.2019).
9. Loning Fu. The Circadian Clock in Cancer Development and Therapy – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4103166/> (Дата обращения: 10.02.2019).
10. Lihong Chen Recent advances in circadian rhythms in cardiovascular system Therapy – [Электронный ресурс] – Режим доступа – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4381645/> (Дата обращения: 10.02.2019).
11. Martin E. Young Circadian Control of Cardiac Metabolism: Physiologic Roles and Pathologic Implications [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5385788/> (Дата обращения: 10.02.2019).
12. Christos Savvidis. Circadian Rhythm Disruption in Cancer Biology– [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3521792/> (Дата обращения 10.02.2019).