

УДК 616-056.54:616-006.81-092.18-092.9

Ограничение калорийности питания изменяет транскриптомный профиль клеток опухоли и лёгких мышей линии C57BL/6 с меланомой B16

Сергеева Е.Ю.¹, Фефелова Ю.А.¹, Панова Ю.А.^{2,3}, Мутьев Н.С.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации
660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский федеральный университет»
660041, Красноярск, пр. Свободный, д. 79

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Лимнологический институт» Сибирского отделения Российской академии наук
664033, Иркутск, ул. Улан-Баторская, д. 3

Ограничение калорийности питания снижает риск развития ассоциированных с возрастом заболеваний, включая онкологические. Молекулярные механизмы влияния ограничения калорийности на процессы, лежащие в основе патогенеза заболеваний, до сих пор окончательно не ясны. В последние годы у исследователей появились новые, эффективные методы, позволяющие ответить на эти вопросы, в частности, анализ транскриптома.

Цель исследования: выявление дифференциально экспрессируемых генов методом транскриптомного анализа в ткани опухолевого узла и ткани лёгких мышей с меланомой B16, при ограничении калорийности питания животных на 30%, по сравнению с контрольными животными, питающимися *ad libitum*.

Материал и методы. Мыши линии C57BL/6 на базовой диете – контрольная группа; мыши, содержащиеся на диете с ограничением калорийности питания на 30% – опытная группа. Через 3 месяца обеим группам животных произведена трансплантация клеток меланомы линии B16. На 15-е сутки проводили эвтаназию животных и секвенирование транскриптома. Обработка и статистический анализ проводился на платформе Dr. Tom, разработанной Пекинским институтом геномики (BGI) <https://biosys.bgi.com/#/report/login>

Результаты. В опухолевой ткани опытной группы мышей мы установили наиболее выраженное снижение экспрессии генов сигнальных путей «Биосинтез стероидов» и «Окислительное фосфорилирование». Снижение активности генов этих сигнальных путей может играть роль в ингибировании опухолевого роста, в частности, за счет инактивации сигнального пути PI3K/AKT/mTOR и снижения уровня окислительного стресса. В ткани лёгких наиболее значимое снижение экспрессии генов по показателю достоверности ассоциировано с сигнальными путями «Клеточный цикл» и «Прогестерон-опосредованное созревание яйцеклеток». Наиболее выраженное повышение уровня экспрессии генов в ткани опухоли при снижении калорийности питания выявлено нами у ряда генов «Процессинг белка в эндоплазматической сети», гены этого сигнального пути могут повышать противоопухолевый иммунный ответ. В ткани лёгких было выявлено наиболее выраженное повышение экспрессии генов сигнальных путей «Сокращение сердечной мышцы» и «Дилатационная кардиомиопатия».

Заключение. Таким образом, анализ транскриптома ткани опухоли и лёгких мышей, находящихся на диете со снижением калорийности на 30% и мышей контрольной группы позволяет предположить, что ограничение калорийности питания приводит к активации генов, способствующих подавлению развития опухолевого роста и ингибированию проканцерогенных генов.

Ключевые слова: меланома B16; канцерогенез; ограничение калорийности питания; анализ транскриптома; секвенирование генома.

Для цитирования: Сергеева Е.Ю., Фефелова Ю.А., Панова Ю.А., Мутьев Н.С. Ограничение калорийности питания изменяет транскриптомный профиль клеток опухоли и лёгких мышей линии C57BL/6 с меланомой B16. Патогенез. 2025; 23(3): 38–45

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2025.03.38-45

Для корреспонденции: Сергеева Екатерина Юрьевна, e-mail: e.yu.sergeeva@mail.ru

Финансирование. Работа выполнялась при поддержке гранта РНФ № 22-25-20067 и гранта №26 Красноярского научного фонда.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 11.07.2025.

Caloric restriction alters the transcriptome profile of tumor and lung cells in C57BL/6 mice with B16 melanoma

Sergeeva E.Yu.¹, Fefelova Yu.A.¹, Panova Yu.A.^{2,3}, Mutyev N.S.¹

¹ Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
Partizana Zheleznyaka Str. 1, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

² Siberian Federal University
Prospekt Svobodny 79, Krasnoyarsk 660041, Russian Federation

³ Limnological Institute of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
Ulan-Batorskaya Str. 3, Irkutsk 664033, Russian Federation

Caloric restriction reduces the risk of age-associated diseases, including cancer. The molecular mechanisms of the effect of caloric restriction on the processes underlying the pathogenesis of diseases are still not fully understood. In recent years, researchers have developed new, effective methods to answer these questions, in particular, transcriptome analysis.

Objective: to identify differentially expressed genes by transcriptome analysis in tumor node and lung tissue of mice with B16 melanoma (30% caloric restriction) compared to control animals fed ad libitum.

Material and methods. C57BL/6 mice on a basal diet were the control group; mice kept on a diet with 30% caloric restriction were the experimental group. After 3 months, both groups of animals were transplanted with B16 melanoma cells. On the 15th day, after euthanasia of the animals, transcriptome sequencing was performed. Processing and statistical analysis were performed on the Dr. Tom platform developed by the Beijing Genomics Institute (BGI) <https://biosys.bgi.com/#/report/login>

Results. In tumor tissue, we found the most pronounced decrease in the expression of genes in the "Steroid Biosynthesis" and "Oxidative Phosphorylation" signaling pathways. A decrease in the activity of genes in these signaling pathways may play a role in inhibiting tumor growth, in particular, by inactivating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and reducing the level of oxidative stress. In lung tissue, the most significant decrease in gene expression in terms of reliability is associated with the "Cell Cycle" and "Progesterone-Mediated Oocyte Maturation" signaling pathways. The most pronounced increase in gene expression in tumor tissue with a decrease in caloric intake was found in a number of genes of the signaling pathway "Protein processing in the endoplasmic reticulum", the genes of this signaling pathway can increase the antitumor immune response, and "Cell cycle". The most pronounced increase in the expression of genes of the signaling pathways "Contraction of the heart muscle" and "Dilated cardiomyopathy" was found in lung tissue.

Conclusions. Thus, the analysis of the transcriptome of tumor tissue and lungs of mice on a diet with a reduction in caloric intake by 30% and mice in the control group suggests that caloric restriction leads to the activation of genes that help suppress tumor growth and inhibit procarcinogenic genes.

Key words: melanoma B16; cancerogenesis; caloric restriction; transcriptome analysis; genome sequencing.

For citation: Sergeeva E.Yu., Fefelova Yu.A., Panova Yu.A., Mutyev N.S. [Caloric restriction alters the transcriptome profile of tumor and lung cells in C57BL/6 mice with B16 melanoma]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2025; 23(3): 38–45 (in Russian)

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2025.03.38-45

For correspondence: Sergeeva Ekaterina Yurievna, e-mail: e.yu.sergeeva@mail.ru

Funding. The work was supported by grants from the Russian Science Foundation in the framework of scientific project No. 22-25-20067 and Krasnoyarsk Regional Fund of Science and Technology Support in the framework of scientific project No 26.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 11.07.2025.

Введение

Известно, что особенности рациона питания могут сыграть ключевую роль в инициации и прогрессировании целого ряда заболеваний, к числу которых относятся и злокачественные новообразования [1]. Показано, что ограничение калорийности увеличивает продолжительность жизни и снижает риск развития ассоциированных с возрастом заболеваний, включая онкологические [2]. Несмотря на большое количество работ, посвященных этому вопросу, молекулярные механизмы влияния ограничения калорийности на процессы, лежащие в основе патогенеза заболеваний, до сих пор окончательно не ясны. Тем не менее, в последние годы у исследователей появились новые, эффективные методы, позволяющие ответить на эти вопросы. К числу таких методов относится анализ транскриптома. Существуют

два основных подхода к исследованию транскриптома – методы, в основе которых лежит микрочипирование, и методы, основанные на использовании секвенирования [3, 4]. Мы считаем, что в нашей работе для оценки влияния снижения калорийности на развитие злокачественной опухоли более удобным методом является секвенирование, позволяющее исследовать малые выборки и выборки, в которых показатели имеют резко отличающиеся значения. Кроме того, секвенирование считается более чувствительным при выявлении экспрессии генов и рекомендовано в случаях, когда необходимо исследовать небольшие образцы тканей, как в нашем исследовании.

Таким образом, **цель исследования** – выявление дифференциально экспрессируемых генов методом транскриптомного анализа в ткани опухолевого узла и ткани лёгких мышей с меланомой B16, содержащихся на режи-

ме с ограничением калорийности на 30% по сравнению с контрольными животными, питающимися *ad libitum* для более полного понимания механизмов действия голодания на канцерогенез.

Материал и методы исследования

Дизайн эксперимента. В эксперименте были использованы половозрелые мыши-самки линии C57Bl/6 в возрасте 7–8 недель со средней массой тела 16,5 г. Животные предоставлялись Федеральным государственным унитарным предприятием «Питомник лабораторных животных «РАППОЛОВО» национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт» «ПЛЖ «Рапполово»). Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (протокол № 119 от 07.06.2023 г.).

Мыши на базовой диете (питание *ad libitum*) – контрольная группа; мыши, содержащиеся на диете с ограничением калорийности питания на 30% от физиологических потребностей животных, исходя из веса животных – опытная группа. Температура воздуха в помещении поддерживалась на уровне 20–22°C. Животных кормили полнорационным сухим гранулированным кормом для содержания лабораторных мышей «ЧАРА» (ООО «Фаворит, Россия). Через 3 месяца обеим группам животных произведена трансплантация клеток меланомы. Для воспроизведения модели меланомы линии B16 1×10⁶ суспензии клеток меланомы вводили подкожно в боковую поверхность живота до формирования солидной опухоли в размере 20 мм. Культура клеток меланомы была предоставлена ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии». Опухолевый узел формировался в течение 15 суток после имплантации. После эвтаназии животных методом дислокации шейных позвонков под хлороформным наркозом, производили забор ткани опухолевого узла и легких.

Секвенирование транскриптома. На первом этапе выделяли РНК. Тотальная РНК выделялась из ткани опухоли мышей при помощи реагента Trisol (Qiagen, Hilden, Germany) и набора RNeasy Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) согласно протоколу. На начальном этапе проводили отделение фрагмента ткани, помещали его в пробирку 1,5 мл, добавляли 300 мкл тризола и 4–5 шариков для гомогенизации. Пробирки помещали в гомогенизатор на 1 мин, затем на лёд на 1 мин. После гомогенизации добавляли еще 700 мкл тризола, вортировали и инкубировали при комнатной температуре в течение 5 мин. Добавляли 200 мкл хлороформа, интенсивно встряхивали и инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин. Центрифугировали в течение 10 мин при 12000 rpm при температуре +4°C. Аккуратно переносили 350 мкл водной фазы в новую пробирку 1,5 мл. Добавляли к ней 350 мкл 96% этанола и перемешивали пипетированием. Переносили весь объем смеси на колонку. Центрифугировали образцы

в течение 15 с при 10000 rpm при комнатной температуре. Затем проводили последовательные промывки колонки 700 мкл буфера RW1 и дважды 500 мкл буфера RPE. Сушка производилась центрифугированием в течение 1 мин при 13400 rpm при комнатной температуре. Элюировали РНК в объеме 30 мкл водой, свободной от РНКаз. К выделенной РНК добавляли 2 мкл RiboLock (Thermo Fisher Scientific, Eugene, USA). Качество выделенной тотальной РНК проверяли на приборе Qsep400 (BiOptic, New Taipei City, Taiwan) с использованием набора RNA Cartridge Kit R1-O-4CH (BiOptic, New Taipei City, Taiwan). Количество выделенной РНК измеряли при помощи набора Qubit RNA High Broad Range (Thermo Fisher Scientific, Eugene, USA).

На втором этапе готовили транскриптомные библиотеки. Для обогащения фракции мРНК по принципу поли-А использовали частицы с поли-Т хвостами (Shenzhen, China), к которым добавляли 200 нг тотальной РНК. Молекулы мРНК были фрагментированы до небольших размеров. Обратная транскрипция проводилась на этих фрагментах с использованием рандомных праймеров (Shenzhen, China). Вторая цепь кДНК была синтезирована с дУТФ вместо дТТФ. Образованная двухцепочечная кДНК подвергалась процедуре восстановления концов и полиаденилирования с 3'-конца (Shenzhen, China). Затем было проведено лигирование адаптеров (Shenzhen, China). Далее проводилось расщепление меченной урацилом второй цепи с помощью фермента урацил-ДНК-гликозилазы (УДГ) (Shenzhen, China), за чем следовала ПЦР-амплификация (SimpliAmp™ Thermal Cycler, Thermo Fisher Scientific, Eugene, USA). Контроль качества библиотек проводился при помощи прибора Qsep400 (BiOptic, New Taipei City, Taiwan). Затем проводился этап циклизации библиотек, амплификация для создания наноболов и секвенирование на платформе DNBSec с использованием технологии DNBSec на приборе DNBSec G-400 (Shenzhen, China) в режиме парноконцевого секвенирования длиной 100 п.н. с генерацией не менее 40 млн данных на образец.

Полученные данные транскриптомного секвенирования анализировались по следующему протоколу. Данные с последовательностями адаптера или последовательностями низкого качества были отфильтрованы. Программное обеспечение SOAPnuke, разработанное BGI [5]. Параметры программного фильтра SOAPnuke: « -n 0.001 -l 20 -q 0.4 --adaMR 0.25 --ada_trim --minReadLen 100», ступени фильтрации: 1. Фильтрация адаптеров: если результат секвенирования соответствует 25,0% или более последовательности адаптера (допускается не более 2 несоответствий оснований), адаптеры удалялись; 2. Фильтрация по длине чтений: если длина чтения секвенирования меньше 100 п.н., они удалялись; 3. Удаление N оснований: если содержание N в чтении составляет 0,1% или более от всего чтения, они удалялись; 4. Фильтрация по качеству: если были обнаружены основания со значением качества менее 20 в 40,0% или более от всего чтения, они удалялись. 5. Получение очищенных чтений: система значения качества установлена на Pherd+33.

Таблица 1.

Общая характеристика исследованных образцов.

Название группы сравнения	Обозначения образцов	Описание образцов
Контроль (опухоль)	K1 _о , K2 _о , K3 _о , K4 _о	Опухолевые образцы без ограничения питания
Опыт (опухоль)	O1 _о , O2 _о , O3 _о	Опухолевые образцы с ограничением питания
Контроль (лёгкие)	K1 _л , K2 _л , K3 _л	Образцы ткани легких без ограничения питания
Опыт (лёгкие)	O1 _л , O2 _л	Образцы ткани легких с ограничением питания

Таблица 2.

Количество дифференциально экспрессируемых генов.

Группа сравнения	Количество генов с пониженной экспрессией	Количество генов с повышенной экспрессией	Всего
Контроль (опухоль) – Опыт (опухоль)	227	167	394
Контроль (лёгкие) – Опыт (лёгкие)	221	133	354

Обработка и статистический анализ данных проводился на платформе Dr. Tom, разработанной Пекинским институтом геномики (BGI) <https://biosys.bgi.com/#/report/login>

Результаты исследования

Всего было проанализировано 12 образцов опытных и контрольных групп (табл. 1) с использованием платформы DNBSEQ со средним выходом 8,92 Гб данных на образец. Средний коэффициент выравнивания данных на референсный геном составил 98,19%. Средний коэффициент выравнивания на набор генов составил 79,58%; всего обнаружено 18555 генов. В качестве референсного генома использована сборка GCF_000001635.26_GRCm38.p6.

По результатам сравнения уровней экспрессии генов в образцах опухолевой ткани без ограничения питания и с ограничением было выявлено 394 дифференциально экспрессируемых гена (ДЭГ), из них 227 с пониженным уровнем экспрессии в образцах с ограничением питания относительно контрольных образцов без ограничения питания, 167 – с повышенным. Для образцов ткани лёгкого выявлено 354 ДЭГа, из них 221 с пониженным уровнем экспрессии генов в образцах с ограничением питания относительно образцов без ограничения питания, 133 – с повышенным (табл. 2).

Всего из 394 и 354 ДЭГов в опухолевых образцах и образцах ткани лёгких общими являются 20 генов (рис. 1, А–В).

Был проведен анализ измененных биологических процессов и молекулярной функции генов при воздействии режима ограничения калорийности на 30% в контрольных и опухолевых группах (рис. 2, табл. 3).

Обсуждение

При анализе транскриптома опухолевой ткани мы установили наиболее выраженное снижение экспрессии генов сигнальных путей «Биосинтез стероидов» и «Окислительное фосфорилирование». Известно, что стероидные гор-

моны могут играть важную роль в развитии ряда злокачественных новообразований, и снижение калорийности питания является одним из факторов, регулирующих их уровень [6, 7].

7-дегидрохолестеринредуктаза (DHCR7), фермент, принимающий участие в биосинтезе стероидов, играет важную роль в патогенезе многих злокачественных новообразований. Показано, что DHCR7, активируя сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR, осуществляет промоцию злокачественных новообразований мочевого пузыря [8]. Кроме того, повышенная экспрессия DHCR7 является предиктором неблагоприятного прогноза при злокачественных новообразованиях шейки матки [9] и способствует метастазам в лимфатические узлы через холестерин-медируемую активацию KANK4/PI3K/AKT аксиса и повышение секреции VEGF-C при этих заболеваниях [10]. Как упомянуто выше, вторым сигнальным путём с наиболее сниженной экспрессией является сигнальный путь «Окислительное фосфорилирование». Известно, что ограничение калорийности питания приводит к снижению уровня окислительного стресса, и это может явиться одним из факторов, замедляющих развитие злокачественной опухоли [11].

Лёгкие являются органом-мишенью метастазирования при меланоме. Анализ транскриптома ткани лёгких выявил, что наиболее значимое снижение экспрессии генов по показателю достоверности ассоциировано с сигнальными путями «Клеточный цикл» и «Прогестерон-опосредованное созревание яйцеклеток». Известно, что нарушение регуляции клеточного цикла является одним из ключевых событий канцерогенеза и лежит в основе инициации этого процесса [12]. В одной из наших предыдущих работ было показано, что снижение калорийности питания снижает митотическую активность опухолевых клеток [13]. Прогестерон тоже может играть роль в развитии опухолей. В частности, показано, что прогестерон активирует GPR126, относящийся к рецепторам, связанным с белком адгезии G, что приводит к промоции злокачественных новообразований молочной железы через активацию Gi-сигналинга [14].

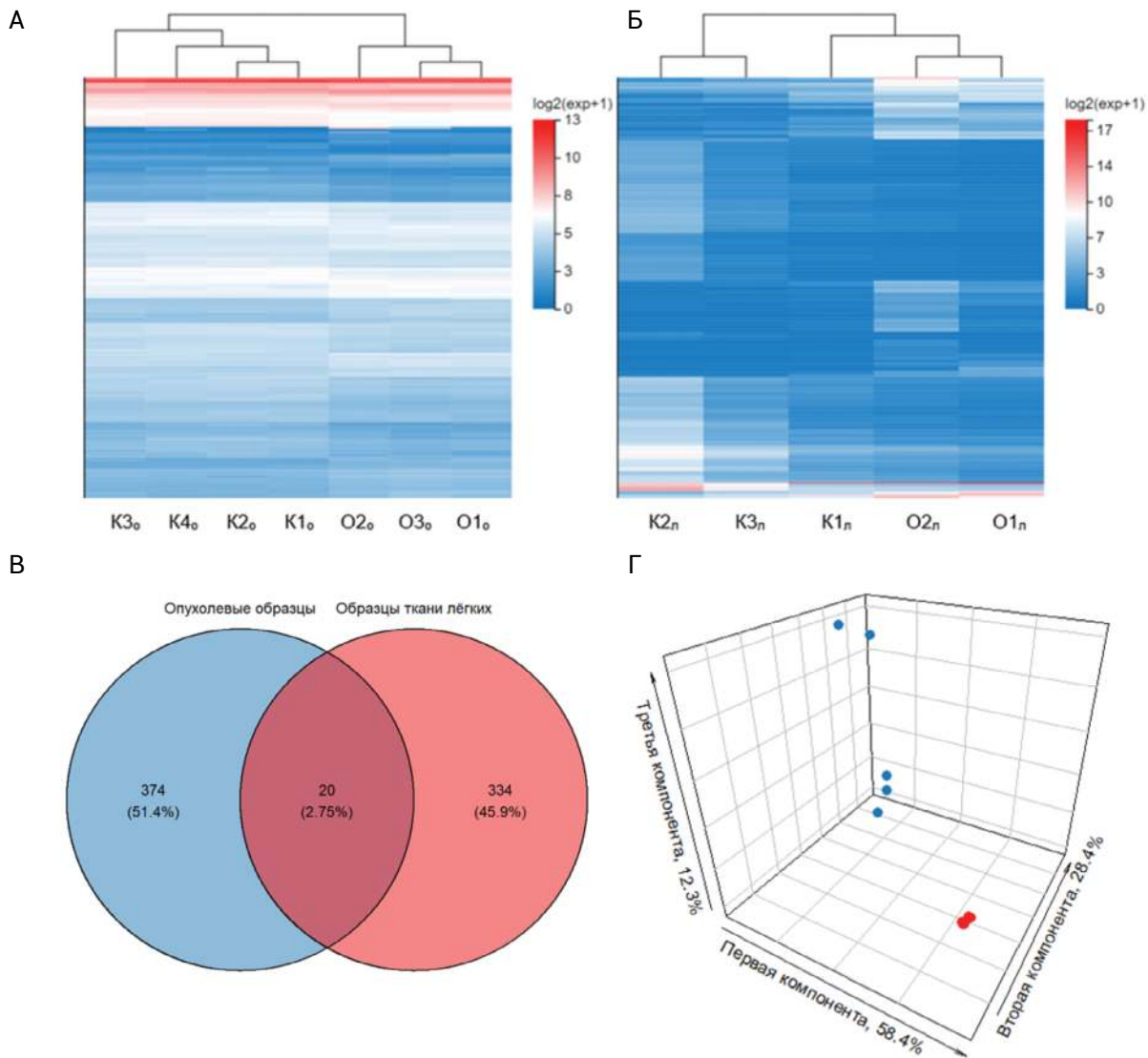


Рис. 1. Результаты транскриптомного анализа опухолевых образцов и образцов ткани лёгких. Тепловые карты, показывающие дифференциально экспрессирующиеся гены (ДЭГ) в (А) образцах опухолевой ткани и (Б) ткани лёгких после ограничения питания. (В) Диаграмма Венна, показывающая общее количество ДЭГ в опухолевых образцах и образцах ткани лёгких после ограничения питания; (Г) результаты анализа главных компонент в трёх главных компонентах. Синие точки соответствуют образцам лёгких, красные – опухолевым образцам. Значения на метках осей представляют процент общей дисперсии, объясняемой соответствующими главными компонентами

Наиболее выраженное повышение уровня экспрессии генов в ткани опухоли при снижении калорийности питания выявлено нами у ряда генов сигнальных путей «Процессинг белка в эндоплазматической сети» и «Клеточный цикл». Известно, что *DNAJC3* (P58IPK), ген первого упомянутого выше сигнального пути, является белком теплового шока, членом семейства Hsp 40. *DNAJC3* ингибирует PKR-подобную ER-локализованную eIF2 α киназу (PERK). PERK является одним из сенсоров развернутого белкового ответа (UPR), развивающегося при стрессе эндоплазматического ретикулула, инициируемого опухолевым микроокружением в опухолевых клетках и популяции иммунных клеток, инфильтрирующих опухолевую ткань. Продолжительная активация UPR ассоциирована с усилением протьюморогенных эффектов и ослаблением противоопухолевого иммунного ответа. Ингибирование PERK

у мышей с меланомой B16 приводило к замедлению опухолевого роста и активации противоопухолевого иммунного ответа [15]. Можно предположить, что повышение экспрессии *DNAJC3* приводит к ингибированию процесса канцерогенеза.

В ткани лёгких было выявлено наиболее выраженное повышение экспрессии генов сигнальных путей «Сокращение сердечной мышцы» и «Дилатационная кардиомиопатия». Известно, что при формировании метастаза происходит значительная перестройка опухолевого микроокружения и изменение экспрессии генов. К числу генов, экспрессия которых повышается при активации канцерогенеза, относится *SH3RF2*, кодирующий убиквитин E3 лигазу [16]. Показано, что *SH3RF2* осуществляет промоцию деградации RBPMS, PHK-связывающего белка, регулирующего альтернативный сплайсинг генов данных сигнальных путей, ин-

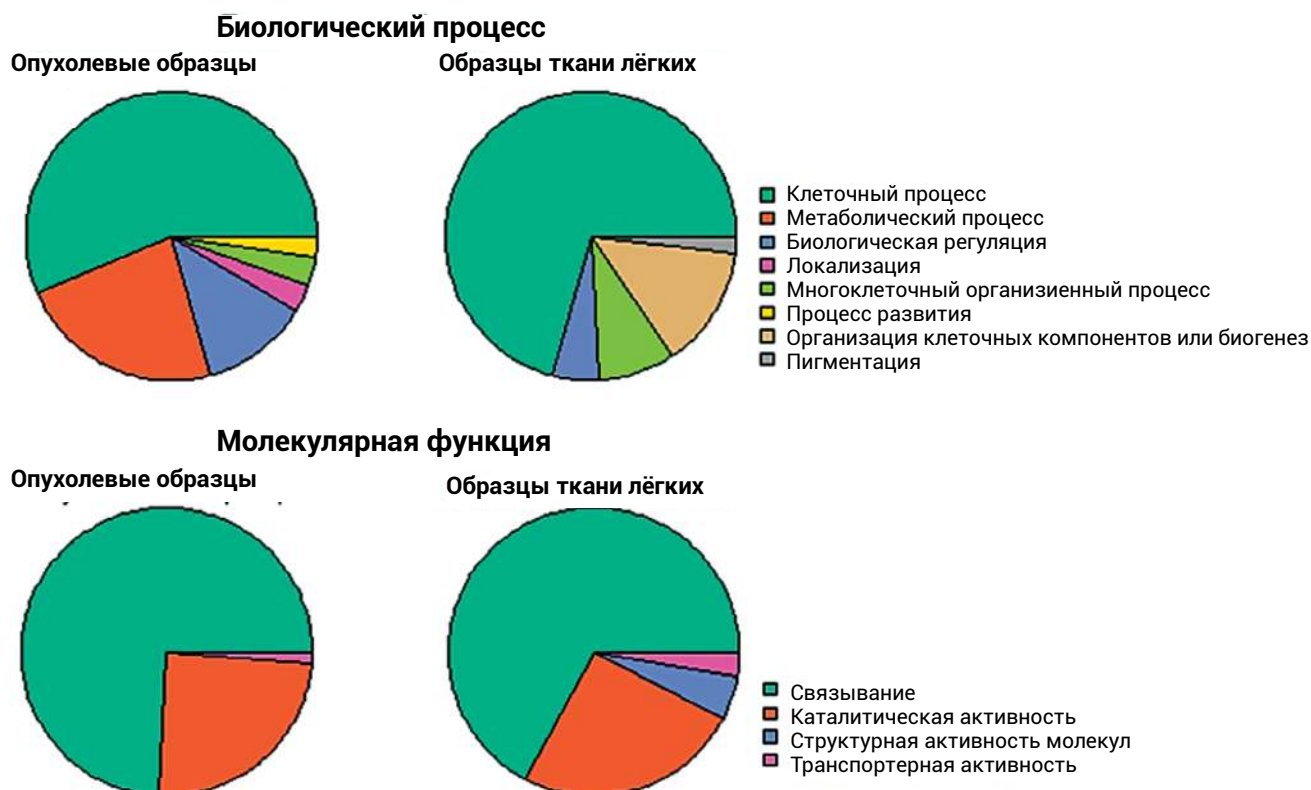


Рис. 2. Дифференциально экспрессирующиеся гены по биологическим процессам и молекулярной функции.

Таблица 3.

Гены с пониженной и повышенной экспрессией и метаболические пути.

№	Опухолевые образцы			Образцы ткани лёгких		
	Метаболический путь KEGG	Кол-во генов	P-значение	Метаболический путь KEGG	Кол-во генов	P-значение
Повышенная экспрессия						
1	Процессинг белка в эндоплазматической сети	12	$5,6 \times 10^{-8}$	Сокращение сердечной мышцы	10	$9,60 \times 10^{-10}$
2	Клеточный цикл	8	$2,0 \times 10^{-5}$	Дилатационная кардиомиопатия	8	$7,90 \times 10^{-7}$
3	Биосинтез кофакторов	7	$5,1 \times 10^{-4}$	Гипертрофическая кардиомиопатия	7	$7,97 \times 10^{-6}$
4	Биосинтез аминокислот-тРНК	4	$7,3 \times 10^{-4}$	Метаболизм лекарств – цитохром P450	6	$1,98 \times 10^{-5}$
5	Ядерно-цитоплазматический транспорт	6	$7,3 \times 10^{-4}$	Метаболизм ксенобиотиков цитохромом P450	6	$2,33 \times 10^{-5}$
6	Процессинг и представление антигена	5	$1,4 \times 10^{-3}$	Адренергическая передача сигналов в кардиомиоцитах	8	$2,87 \times 10^{-5}$
7	Сплайсосома	6	$1,4 \times 10^{-3}$	Гликолиз/глюконеогенез	5	$1,98 \times 10^{-4}$
8	Метаболизм витамина B6	2	$3,0 \times 10^{-3}$	Сигнальный путь PPAR	5	$7,40 \times 10^{-4}$
9	Синтез гормонов щитовидной железы	4	$5,0 \times 10^{-3}$	Метаболизм тирозина	3	$4,06 \times 10^{-3}$
10	Гомологичная рекомбинация	3	$6,5 \times 10^{-3}$	Сигнальный путь IL-17	4	$6,22 \times 10^{-3}$
Пониженная экспрессия						
1	Биосинтез стероидов	4	$4,06 \times 10^{-5}$	Клеточный цикл	11	$8,31 \times 10^{-9}$
2	Окислительное фосфорилирование	5	$7,51 \times 10^{-3}$	Прогестерон-опосредованное созревание яйцеклеток	8	$1,14 \times 10^{-6}$
3	Другая деградация гликанов	2	$1,37 \times 10^{-2}$	Мейоз ооцита	7	$7,97 \times 10^{-5}$
4	Поглощение минералов	3	$1,68 \times 10^{-2}$	Метаболизм азота	3	$3,90 \times 10^{-4}$
5	Деградация гликозаминогликанов	2	$1,85 \times 10^{-2}$	Гомологичная рекомбинация	4	$4,14 \times 10^{-4}$
6	Глутаматергический синапс	4	$2,67 \times 10^{-2}$	Нарушение регуляции транскрипции при раке	8	$5,33 \times 10^{-4}$
7	Сигнальный путь HIF-1	4	$2,74 \times 10^{-2}$	Путь анемии Фанкони	4	$9,57 \times 10^{-4}$
8	Сигнальный путь Ras	6	$2,83 \times 10^{-2}$	Меланогенез	5	$1,70 \times 10^{-3}$
9	Углеродный обмен	4	$3,32 \times 10^{-2}$	МикроРНК при раке	6	$2,73 \times 10^{-3}$
10	Метаболизм галактозы	2	$4,07 \times 10^{-2}$	Сигнальный путь p53	4	$3,44 \times 10^{-3}$

гибирование экспрессии этого гена приводило к значительным нарушениям сократимости кардиомиоцитов и развитию дилатационной кардиомиопатии у мышей [17, 18]. Кроме того, к числу генов сигнального пути «Сокращение сердечной мышцы» относится и *Atp1b2*. Установлено, что повышенная экспрессия этого гена приводит к ингибированию DARS-AS1, активация которого усиливает пролиферацию, инвазию и миграционные способности клеток злокачественных опухолей шейки матки через up-регуляцию сигнального пути cGMP-PKG [19]. *ACTC1*, ген сигнального пути «Дилатационная кардиомиопатия», кодирует альфа-актин миокарда, однако показано, что повышение экспрессии этого гена выявлено при злокачественных новообразованиях яичников и ассоциируется с повышением продолжительности периода без рецидивов заболевания [20].

Заключение

Таким образом, анализ транскриптома ткани опухоли и легких мышей, находящихся на диете со снижением калорийности на 30% и мышей контрольной группы позволяет предположить, что ограничение калорийности питания приводит к активации генов, способствующих подавлению развития опухолевого роста и ингибированию проканцерогенных генов.

Список литературы

1. Сергеева Е.Ю., Фелелова Ю.А., Бардецкая Я.В. Анализ транскриптома в онкологии и дерматологии. *Молекулярная медицина*. 2022; 20(1): 3–8. DOI: 10.29296/24999490-2022-01-01
2. Tzschaschel M., Friedl T.W.P., Schochter F., Schütze S., Polasik A., Fehm T. et al. Association Between Obesity and Circulating Tumor Cells in Early Breast Cancer Patients. *Clin. Breast Cancer*. 2023; 23(6): e345–e353. DOI: 10.1016/j.clbc.2023.05.011
3. Gabel K., Fitzgibbon M.L., Yazici C., Gann P., Sverdlov M., Guzman G., Chen Z., McLeod A., Hamm A., Varady K.A., Tussing-Humphreys L. The basis and design for time-restricted eating compared with daily calorie restriction for weight loss and colorectal cancer risk reduction trial (TRE-CRC trial). *Obesity (Silver Spring)*. 2022; 30(12): 2376–2385. DOI: 10.1002/oby.23579
4. Esimbekova A.R., Palkina N.V., Zinchenko I.S., Belenyuk V.D., Savchenko A.A., Sergeeva E.Y., Ruksha T.G. Focal adhesion alterations in G0-positive melanoma cells. *Cancer Med*. 2023; 12(6): 7294–7308. DOI: 10.1002/cam4.5510
5. Chen Y., Chen Y., Shi C., Huang Z., Zhang Y., Li S., Li Y., Ye J., Yu C., Li Z., Zhang X., Wang J., Yang H., Fang L., Chen Q. SOAPnuke: a MapReduce acceleration-supported software for integrated quality control and preprocessing of high-throughput sequencing data. *Gigascience*. 2018; 7(1): 1–6. DOI: 10.1093/gigascience/gix120
6. Iyengar N.M., Arthur R., Manson J.E., Chlebowski R.T., Kroenke C.H., Peterson L., Cheng T.D., Feliciano E.C., Lane D., Luo J., Nassir R., Pan K., Wassertheil-Smoller S., Kamensky V., Rohan T.E., Dannenberg A.J. Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women With Normal Body Mass Index: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial and Observational Study. *JAMA Oncol*. 2019; 5(2): 155–163. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5327
7. Gonzalo-Encabo P., Valadés D., García-Hondurilla N., de Cos Blanco A., Friedenreich C.M., Pérez-López A. Exercise type and fat mass loss regulate breast cancer-related sex hormones in obese and overweight postmenopausal women. *Eur. J. Appl. Physiol*. 2020; 120(6): 1277–1287. DOI: 10.1007/s00421-020-04361-1
8. Li Y., Zhou Y., Huang M., Wang Z., Liu D., Liu J., Fu X., Yang S., Shan S., Yang L., Guo Y., Ren P., Chen P., Zeng G., Guo Y., Wang X., DiSanto M.E., Zhang X. DHCR7 promotes tumorigenesis via activating PI3K/AKT/mTOR signalling pathway in bladder cancer. *Cell Signal*. 2023; 102: 110553. DOI: 10.1016/j.cellsig.2022.110553

9. Zou J., Liu S., Long J., Yan B. High DHCR7 Expression Predicts Poor Prognosis for Cervical Cancer. *Comput. Math. Methods Med*. 2022; 2022: 8383885. DOI: 10.1155/2022/8383885
10. Mei X., Xiong J., Liu J., Huang A., Zhu D., Huang Y., Wang H. DHCR7 promotes lymph node metastasis in cervical cancer through cholesterol reprogramming-mediated activation of the KANK4/PI3K/AKT axis and VEGF-C secretion. *Cancer Lett*. 2024; 584: 216609. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216609
11. Сергеева Е.Ю., Фелелова Ю.А., Титова Н.М. Ограничение калорийности питания на 30% у мышей с меланомой B16 приводит к снижению объема опухолевого узла и уменьшению выраженности окислительного стресса в опухолевой ткани. *Современные проблемы науки и образования*. 2023; 6: 85. DOI: 10.17513/spno.33041
12. Gupta N., Huang T.T., Horibata S., Lee J.M. Cell cycle checkpoints and beyond: Exploiting the ATR/CHK1/WEE1 pathway for the treatment of PARP inhibitor-resistant cancer. *Pharmacol. Res*. 2022; 178: 106162. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106162
13. Фелелова Ю.А., Жуков Е.Л., Сергеева Е.Ю., Михайлова А.К. Морфологические особенности экспериментальной меланомы B16 при ограничении калорийности питания. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019; 6: 96–99. DOI: 10.20333/2500136-2019-6-96-99
14. An W., Lin H., Ma L., Zhang C., Zheng Y., Cheng Q., Ma C., Wu X., Zhang Z., Zhong Y., Wang M., He D., Yang Z., Du L., Feng S., Wang C., Yang F., Xiao P., Zhang P., Yu X., Sun J.P. Progesterone activates GPR126 to promote breast cancer development via the Gi pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2022; 119(15): e2117004119. DOI: 10.1073/pnas.2117004119
15. Mandula J.K., Chang S., Mohamed E., Jimenez R., Sierra-Mondragon R.A., Chang D.C., Obermayer A.N., Moran-Segura C.M., Das S., Vazquez-Martinez J.A., Prieto K., Chen A., Smalley K.S.M., Czerniecki B., Forsyth P., Koya R.C., Ruffell B., Cubillos-Ruiz J.R., Munn D.H., Shaw T.L., Conejo-Garcia J.R., Rodriguez P.C. Ablation of the endoplasmic reticulum stress kinase PERK induces paraptosis and type I interferon to promote anti-tumor T cell responses. *Cancer Cell*. 2022; 40(10): 1145–1160.e9. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.08.016
16. Chatterjee D., Mou S.I., Sultana T., Hosen M.I., Faruk M.O. Identification and validation of prognostic signature genes of bladder cancer by integrating methylation and transcriptomic analysis. *Sci. Rep*. 2024; 14(1): 368. DOI: 10.1038/s41598-023-50740-x
17. Gong T.T., Liu F.H., Xiao Q., Li Y.Z., Wei Y.F., Xu H.L., Cao F., Sun M.L., Jiang F.L., Tao T., Ma Q.P., Qin X., Song Y., Gao S., Wu L., Zhao Y.H., Huang D.H., Wu Q.J. SH3RF2 contributes to cisplatin resistance in ovarian cancer cells by promoting RBPMS degradation. *Commun. Biol*. 2024; 7(1): 67. DOI: 10.1038/s42003-023-05721-1
18. Gan P., Wang Z., Bezprozvannaya S., McAnally J.R., Tan W., Li H., Bassel-Duby R., Liu N., Olson E.N. RBPMS regulates cardiomyocyte contraction and cardiac function through RNA alternative splicing. *Cardiovasc. Res*. 2024; 120(1): 56–68. DOI: 10.1093/cvr/cvad166
19. Kong X., Wang J.S., Yang H. Upregulation of lncRNA DARS-AS1 accelerates tumor malignancy in cervical cancer by activating cGMP-PKG pathway. *J. Biochem. Mol. Toxicol*. 2021; 35(6): 1–11. DOI: 10.1002/jbt.22749
20. Liu L., Lv J., Lin Z., Ning Y., Li J., Liu P., Chen C. Co-Overexpression of GRK5/ACTC1 Correlates With the Clinical Parameters and Poor Prognosis of Epithelial Ovarian Cancer. *Front. Mol. Biosci*. 2022; 8: 785922. DOI: 10.3389/fmolb.2021.785922

References

1. Sergeeva E.Y., Fefelova Y.A., Bardezkaya Y.V. [Transcriptome analysis in oncology and dermatology]. *Molekulyarnaya meditsina [Molecular Medicine]*. 2022; 20(1): 3–8. DOI: 10.29296/24999490-2022-01-01 (in Russian)
2. Tzschaschel M., Friedl T.W.P., Schochter F., Schütze S., Polasik A., Fehm T. et al. Association Between Obesity and Circulating Tumor Cells in Early Breast Cancer Patients. *Clin. Breast Cancer*. 2023; 23(6): e345–e353. DOI: 10.1016/j.clbc.2023.05.011
3. Gabel K., Fitzgibbon M.L., Yazici C., Gann P., Sverdlov M., Guzman G., Chen Z., McLeod A., Hamm A., Varady K.A., Tussing-Humphreys L. The basis and design for time-restricted eating compared with daily calorie restriction for weight loss and colorectal cancer risk reduction trial (TRE-CRC trial). *Obesity (Silver Spring)*. 2022; 30(12): 2376–2385. DOI: 10.1002/oby.23579
4. Esimbekova A.R., Palkina N.V., Zinchenko I.S., Belenyuk V.D., Savchenko A.A., Sergeeva E.Y., Ruksha T.G. Focal adhesion alterations in G0-positive melanoma cells. *Cancer Med*. 2023; 12(6): 7294–7308. DOI: 10.1002/cam4.5510

5. Chen Y., Chen Y., Shi C., Huang Z., Zhang Y., Li S., Li Y., Ye J., Yu C., Li Z., Zhang X., Wang J., Yang H., Fang L., Chen Q. SOAPnuc: a MapReduce acceleration-supported software for integrated quality control and preprocessing of high-throughput sequencing data. *Gigascience*. 2018; 7(1): 1–6. DOI: 10.1093/gigascience/gix120
6. Iyengar N.M., Arthur R., Manson J.E., Chlebowski R.T., Kroenke C.H., Peterson L., Cheng T.D., Feliciano E.C., Lane D., Luo J., Nassir R., Pan K., Wassertheil-Smoller S., Kamensky V., Rohan T.E., Dannenberg A.J. Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women With Normal Body Mass Index: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial and Observational Study. *JAMA Oncol*. 2019; 5(2): 155–163. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5327
7. Gonzalo-Encabo P., Valadés D., García-Hondurilla N., de Cos Blanco A., Friedenreich C.M., Pérez-López A. Exercise type and fat mass loss regulate breast cancer-related sex hormones in obese and overweight postmenopausal women. *Eur. J. Appl. Physiol*. 2020; 120(6): 1277–1287. DOI: 10.1007/s00421-020-04361-1
8. Li Y., Zhou Y., Huang M., Wang Z., Liu D., Liu J., Fu X., Yang S., Shan S., Yang L., Guo Y., Ren P., Chen P., Zeng G., Guo Y., Wang X., DiSanto M.E., Zhang X. DHCR7 promotes tumorigenesis via activating PI3K/AKT/mTOR signalling pathway in bladder cancer. *Cell Signal*. 2023; 102: 110553. DOI: 10.1016/j.cellsig.2022.110553
9. Zou J., Liu S., Long J., Yan B. High DHCR7 Expression Predicts Poor Prognosis for Cervical Cancer. *Comput. Math. Methods Med*. 2022; 2022: 8383885. DOI: 10.1155/2022/8383885
10. Mei X., Xiong J., Liu J., Huang A., Zhu D., Huang Y., Wang H. DHCR7 promotes lymph node metastasis in cervical cancer through cholesterol reprogramming-mediated activation of the KANK4/PI3K/AKT axis and VEGF-C secretion. *Cancer Lett*. 2024; 584: 216609. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216609
11. Sergeeva E.Yu., Fefelova Y.A., Titova N.M. [30% calory restriction in melanoma B16 mice leads to the decrease of cancer volume and oxidative stress level in tumor tissue]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education]*. 2023; 6: 85. DOI: 10.17513/spno.33041 (in Russian)
12. Gupta N., Huang T.T., Horibata S., Lee J.M. Cell cycle checkpoints and beyond: Exploiting the ATR/CHK1/WEE1 pathway for the treatment of PARP inhibitor-resistant cancer. *Pharmacol. Res*. 2022; 178: 106162. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106162
13. Fefelova Yu.A., Zhukov E.L., Sergeeva E.Yu., Mihaylova A.K. [Morphological features of experimental B16 melanoma in case of food calories limitation]. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye [Siberian Medical Review]*. 2019; 6: 96–99. DOI: 10.20333/2500136-2019-6-96-99 (in Russian)
14. An W., Lin H., Ma L., Zhang C., Zheng Y., Cheng Q., Ma C., Wu X., Zhang Z., Zhong Y., Wang M., He D., Yang Z., Du L., Feng S., Wang C., Yang F., Xiao P., Zhang P., Yu X., Sun J.P. Progesterone activates GPR126 to promote breast cancer development via the Gi pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2022; 119(15): e2117004119. DOI: 10.1073/pnas.2117004119
15. Mandula J.K., Chang S., Mohamed E., Jimenez R., Sierra-Mondragon R.A., Chang D.C., Obermayer A.N., Moran-Segura C.M., Das S., Vazquez-Martinez J.A., Prieto K., Chen A., Smalley K.S.M., Czerniecki B., Forsyth P., Koya R.C., Ruffell B., Cubillos-Ruiz J.R., Munn D.H., Shaw T.L., Conejo-Garcia J.R., Rodriguez P.C. Ablation of the endoplasmic reticulum stress kinase PERK induces paraptosis and type I interferon to promote anti-tumor T cell responses. *Cancer Cell*. 2022; 40(10): 1145–1160.e9. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.08.016
16. Chatterjee D., Mou S.I., Sultana T., Hosen M.I., Faruk M.O. Identification and validation of prognostic signature genes of bladder cancer by integrating methylation and transcriptomic analysis. *Sci. Rep*. 2024; 14(1): 368. DOI: 10.1038/s41598-023-50740-x
17. Gong T.T., Liu F.H., Xiao Q., Li Y.Z., Wei Y.F., Xu H.L., Cao F., Sun M.L., Jiang F.L., Tao T., Ma Q.P., Qin X., Song Y., Gao S., Wu L., Zhao Y.H., Huang D.H., Wu Q.J. SH3RF2 contributes to cisplatin resistance in ovarian cancer cells by promoting RBPMS degradation. *Commun. Biol*. 2024; 7(1): 67. DOI: 10.1038/s42003-023-05721-1
18. Gan P., Wang Z., Bezprozvannaya S., McAnally J.R., Tan W., Li H., Bassel-Duby R., Liu N., Olson E.N. RBPMS regulates cardiomyocyte contraction and cardiac function through RNA alternative splicing. *Cardiovasc. Res*. 2024; 120(1): 56–68. DOI: 10.1093/cvr/cvad166
19. Kong X., Wang J.S., Yang H. Upregulation of lncRNA DARS-AS1 accelerates tumor malignancy in cervical cancer by activating cGMP-PKG pathway. *J. Biochem. Mol. Toxicol*. 2021; 35(6): 1–11. DOI: 10.1002/jbt.22749
20. Liu L., Lv J., Lin Z., Ning Y., Li J., Liu P., Chen C. Co-Overexpression of GRK5/ACTC1 Correlates With the Clinical Parameters and Poor Prognosis of Epithelial Ovarian Cancer. *Front. Mol. Biosci*. 2022; 8: 785922. DOI: 10.3389/fmolb.2021.785922

Сведения об авторах:

Сергеева Екатерина Юрьевна — доктор биологических наук, профессор кафедры патологической физиологии имени профессора В.В. Иванова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-2089-6022>

Фефелова Юлия Анатольевна — доктор биологических наук, профессор кафедры патологической физиологии имени профессора В.В. Иванова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-5434-7155>

Панова Юлия Андреевна — старший преподаватель кафедры биофизики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский федеральный университет»; главный специалист по биоинформатике лаборатории аналитической биоорганической химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Лимнологический институт Сибирского отделения Российской академии наук; <https://orcid.org/0000-0002-1619-6429>

Мутьев Никита Сергеевич — студент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0009-0004-3256-4414>