

УДК 616-006.04:005.32+616-06

САМОРАЗРУШАЮЩЕЕ ПОВЕДЕНИЕ В РЯДУ ПРЕДИКТОРОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

© 2022 г. Т. В. Шефер¹, *, О. А. Вакуненко², **, К. В. Фирсов³, ***, Ю. Ю. Ивницкий²

¹Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

³Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

*e-mail: schafer@yandex.ru

**e-mail: institute@toxicology.ru

***e-mail: moniki@monikiweb.ru

Поступила в редакцию 07.12.2021 г.

После доработки 05.01.2022 г.

Принята к публикации 27.01.2022 г.

Злокачественные новообразования человека характерны для пожилого возраста. Поэтому генетическая предрасположенность к ним не является предметом отрицательного внутривидового отбора. Это создает опасность накопления в популяционном генофонде нарушений (мутаций, нестабильных геномов), для которых повышенный риск возникновения злокачественных новообразований является лишь одним из фенотипических проявлений. Такой опасности противодействует неопухолевая патология, уменьшающая вероятность участия индивидуума в размножении. Наследуемая совместно с повышенной предрасположенностью к злокачественным новообразованиям, она закономерно предшествует их возникновению и, во многих случаях, проявляется нарушениями поведения. Одной из форм нарушений поведения является саморазрушающее поведение. В статье рассмотрена гипотеза о курении и передании как паттернах видоспецифического саморазрушающего поведения, предрасположенность к которым наследуется совместно с повышенным риском злокачественных новообразований. Предложены подходы к проверке гипотезы путем применения системы стимулов, блокирующих саморазрушающее поведение.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, мутации, нестабильность генома, курение, ожирение, саморазрушающее поведение

DOI: 10.31857/S0042132422030085

ВВЕДЕНИЕ

Государственной программой “Развитие здравоохранения”, утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2017 г. № 1640, намечено снижение к 2025 г. смертности от новообразований (в том числе злокачественных) до 185 на 100 000 населения — при “грубом” показателе заболеваемости 200 на 100 000 населения в “доковидном” 2018 году (Злокачественные ..., 2019; De Pergola, Silvestris, 2013). Одно из препятствий на пути к этой цели — поведение части населения, повышающее риск возникновения злокачественных новообразований. В 2018 г. в России курило около четверти взрослого населения старше 15 лет (Здравоохранение ..., 2019). Более 60% населения старше 18 лет страдало предожирением при индексе массы тела (ИМТ) 25–30, или ожирением, при ИМТ > 30 (Выбороч-

ное наблюдение ..., 2018), что суммарно составляет около 86 млн человек. Среди них риск смерти от злокачественных новообразований не менее чем на одну четверть связан с этим поведением (Zhu et al., 2021), то есть ему соответствуют 43 000 случаев смерти в год курильщиков и лиц с избыточной массой тела. Предотвращение этих летальных исходов сократило бы смертность от злокачественных новообразований до 168.5 на 100 000 населения, что обеспечило бы перевыполнение упомянутых планов Правительства. С учетом затрат на лечение онкологического больного — в 2019 г. в среднем 74 200 рублей за один случай (Отчет о результатах ..., 2020) — это позволило бы сэкономить до 3190 млн рублей в год. Для достижения такой эффективности в борьбе с онкологической заболеваемостью необходимо выяснить взаимосвязь влияющих на нее факторов.

Таблица 1. Классификация мутаций

Критерий	Вид мутации	Характеристика
Масштаб изменения генома клетки	Точечная	Изменение одного нуклеотида
	Хромосомная	Перестройка ДНК в пределах одной хромосомы
	Геномная	Аномальность числа хромосомных наборов
Исход для клетки	Летальная	Клетка погибает
	Нелетальная	Клетка выживает
Возможность наследования потомством экспонированного организма	Соматическая	Возникла в соматической клетке. Передача мутации потомству экспонированного организма возможна лишь путем клонирования
	Генеративная	Возникла в половой клетке. Может фенотипически проявиться нарушениями онтогенеза у потомства
Место нахождения ДНК	Мутации в ядерной ДНК	Возникают в хромосомах клеточного ядра
	Мутации в митохондриальной ДНК	Возникают в хромосомах митохондрий

Широко распространено мнение об исключительно причинной роли курения и ожирения по отношению к повышенному риску злокачественных новообразований. Однако такая модель причинно-следственных связей может быть неполной, поскольку она не учитывает возможность существования наследуемого фактора, предрасполагающего как к самим злокачественным новообразованиям, так и к поведению, повышающему риск их возникновения (далее оно именуется саморазрушающим поведением). Этот фактор потребовал бы учета при разработке программ профилактики онкологической заболеваемости. Цель статьи – представить аргументы в пользу его существования.

СОПРЯЖЕННОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕРАТИВНЫХ МУТАЦИЙ, ВЛИЯЮЩИХ НА РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И НАРУШЕНИЙ ПОВЕДЕНИЯ

Любое злокачественное новообразование – результат мутации в соматической клетке организма (Martincorena, Campbell, 2015). Большинство соматических мутаций не влияет на онтогенез. Некоторые из оставшихся нарушают его, вызывая неопухолевые заболевания. Если же мутации накапливаются в генах, ассоциированных со злокачественной трансформацией клетки, каковых на 2018 г. было известно 719 (Sondka et al., 2018), возникает предположение к возникновению злокачественных новообразований (Iranzo et al., 2018). Между появлением мутации и возникновением злокачественного новообразования лежит

малоизученная цепь промежуточных событий, ход которых зависит как от приобретенных, так и от наследуемых свойств организма. Последние, в свою очередь, находятся под влиянием мутаций, возникших в половых клетках родителей. В табл. 1 представлена классификация мутаций. Из нее видно, что потомству передаются лишь генеративные мутации, при которых гаметы экспонированного мутагену организма сохраняют способность к оплодотворению и формированию зиготы. Как следует из факта наследственной предрасположенности к ряду злокачественных новообразований (молочной железы, яичников, пищевода, желудка, толстой кишки и др.) при мутации гена *BRCA* (**B**Reast **C**Ancer gene), некоторые генеративные мутации родителей способствуют реализации соматических мутаций у потомства в форме онкологических заболеваний (Mascoroni et al., 2021).

Злокачественное новообразование – это летальный стохастический эффект воздействия на организм множества факторов. С возрастом такие воздействия накапливаются, поэтому возрастная зависимость спонтанной онкологической смертности близка к экспоненциальной. Чем старше возрастная группа, тем большую ее долю составляют умершие за единицу времени в результате злокачественных новообразований. Внешние воздействия могут влиять на эту тенденцию, но не отменяют ее. На примере эталонного канцерогенного воздействия – общего однократного внешнего γ -облучения человека в дозах 1 или 2 Гр – это показано на рис. 1.

В 2018 г. кумулятивный риск злокачественных новообразований, то есть число их случаев у 100

человек в течение 75 лет жизни при отсутствии прочих причин смерти, в России составил 25.9% (Злокачественные ..., 2019). При средней ожидаемой продолжительности жизни россиян 72.91 года в 2018 г. (Российский статистический ..., 2018) число умерших от злокачественных новообразований составило до четверти населения. Этим они существенно повлияли на популяционный генофонд, удалив из него геномы, наиболее обремененные мутациями, предрасполагавшими к злокачественным новообразованиям.

В природных условиях естественный отбор действует лишь на признаки, способные передаваться потомству, либо закрепляемые, либо отвергаемые. При большинстве генеративных мутаций происходит последнее: они своевременно лишают потомство экспонированного организма возможности достичь репродуктивного возраста. Однако злокачественные новообразования – патология, преимущественно, пожилых. Средний возраст впервые заболевших составил в 2018 г. 64.5 года: 64.9 для мужчин и 64.2 – для женщин (Злокачественные ..., 2019). Поэтому обоснованы сомнения в том, что генеративные мутации, предрасполагающие к злокачественным новообразованиям, являются предметом естественного отбора (Lichtenstein, 2005). В противовес этим сомнениям отмечается, что гибель родителей повышает риск гибели потомства: в этом случае молодые особи лишаются необходимой для их выживания заботы (Müller, 2018). В диких популяциях, для которых характерна многодетность, такой механизм устранения из генофонда мутантных аллелей может быть высокоэффективным. В современных же человеческих популяциях гибель потомства в случае онкологического заболевания одного или обоих родителей маловероятна. Беспрепятственная трансгенеративная передача мутаций, предрасполагающих к злокачественным новообразованиям, должна приводить к их накоплению в генофонде и росту онкологической заболеваемости, не связанному с “постарением” населения. Однако этого, по-видимому, не происходит, что видно из соответствующих статистических данных (Злокачественные ..., 2019). Возможным объяснением такого парадокса является действие обсуждаемого ниже гипотетического механизма, препятствующего накоплению в генофонде мутаций, предрасполагающих к злокачественным новообразованиям.

Любая мутация в плейотропическом гене ведет к нескольким фенотипическим изменениям; в их числе могут быть предрасполагающие как к злокачественным новообразованиям, так и неопухолевой патологии. Например, совместно наследуются генетическая предрасположенность к периодонтиту и злокачественным новообразованиям: раку толстой кишки, легких и поджелудочной же-

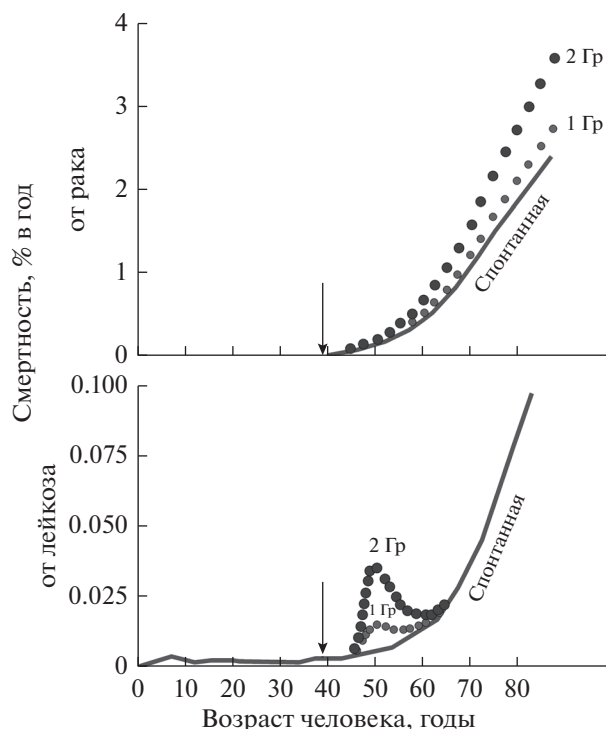


Рис. 1. Спонтанная и индуцированная общим γ -облучением смертность от рака или лейкоза. Стрелками показан момент облучения. Графики построены по данным, представленным в (Effects of ionizing radiation ..., 2008).

лезы (Corlin et al., 2021). Вероятность совместного наследования предрасположенности к опухолевому и неопухолевому заболеваниям выше при геномных, хромосомных и множественных генных мутациях. Некоторые мутации, повышающие риск смерти от злокачественных новообразований, вместе с тем детерминируют ряд тяжелых неопухолевых заболеваний. Их яркими примерами служат: синдром Дауна (трисомия по 21-й хромосоме), при котором в 150 раз повышен риск заболевания миелоидным лейкозом (Wagenblast et al., 2021); наследуемый панкреатит, вызываемый мутацией гена *PRSS1*, при котором риск аденокарциномы поджелудочной железы повышен в 50 раз (Underhill et al., 2016); анемия Фанкони, при которой мутантны 18 генов, а основные причины смерти – злокачественные новообразования (Savage, Walsh, 2018); миелодиспластический синдром, в основе которого лежат мутации генов *ANKRD26*, *CEBPA*, *DDX41*, *ETV6*, *GATA2*, *RUNX1*, *SRP72*, часто предшествующий острому миелобластному лейкозу (Babushok et al., 2016). При синдроме Марфана – расстройстве, вызванном дефектом плейотропического гена, кодирующего синтез фибриллина I, с аутосомно доминантным наследованием наблюдается патология соедини-

тельной ткани и, вместе с тем, в 3–10 раз повышен риск злокачественных новообразований (Hsu et al., 2017). При болезни Паркинсона – нейродегенеративном заболевании со значительной ролью наследственной предрасположенности – риск развития меланомы повышен в 3.6 раза (Bose et al., 2018). При атаксии-телеангиоэктазии, вызываемой мутацией в гене *ATM*, риск злокачественных новообразований повышен в 1.5–2 раза (Os et al., 2016). До 6% всех случаев колоректального рака развиваются на фоне редких наследуемых заболеваний, не являющихся злокачественными новообразованиями: синдрома Линча, семейного аденоматозного полипоза, MUTYH-ассоциированного полипоза, гемартматозного полипоза (Kanth et al., 2017). Во всех перечисленных случаях генетические аномалии, повышающие риск злокачественных новообразований, вместе с тем детерминируют возникновение неопухолевых либо доброкачественных опухолевых заболеваний.

Можно предположить, что большинство генеративных мутаций, повышающих риск злокачественных новообразований, оказывают не столь драматическое влияние на здоровье потомства, как в приведенных выше примерах. Тем не менее, и они могут снижать качество метаболических процессов, провоцировать хронические системное воспаление и окислительный стресс, сокращая, в итоге, вероятность участия организма в размножении. Наиболее характерно это для мутаций наследуемого по материнской линии генома митохондрий, повреждение которого ведет к гиперпродукции этими органеллами активных форм кислорода, нарушению окислительного ресинтеза АТФ, вторичному повреждению ядерной ДНК, клеточной и тканевой дисфункции (Lane, 2002). Повреждение митохондриальной ДНК вовлечено в патогенез множества как опухолевых, так и неопухолевых заболеваний (Kang, Namasaki, 2005); злокачественное новообразование становится лишь местным проявлением генерализованного мутагенеза (Lichtenstein, 2005).

Некоторые из обусловленных генеративными мутациями изменений затрагивают не только соматическую, но и психическую сферу потомства, влияя на его поведение задолго до возникновения у него злокачественного новообразования. Примерами такой коморбидности служат психические нарушения при некоторых из упоминавшихся неопухолевых заболеваниях, сопряженных с повышенным риском злокачественных новообразований: синдроме Дауна, анемии Фанкони, атаксии-телеангиэктазии и болезни Паркинсона. Психические нарушения при таких мутациях могут избирательно затрагивать некоторые функции. Так, при синдроме Марфана отмечается лишь на-

рушение устойчивости зрительного восприятия и обработки визуальных данных (Lannoo et al., 1996). Складывается впечатление о том, что нарушение психических функций – не случайный, а постоянный спутник генетических дефектов, повышающих риск возникновения злокачественных новообразований.

При перечисленных ниже заболеваниях в спектре психических нарушений преобладает саморазрушающее поведение и, вместе с тем, повышен риск злокачественных новообразований либо патологии, предрасполагающей к ним. Синдром Смит–Мэдженис (17p-синдром, синдром делеции 17p11.2) – форма геномной патологии, при которой у ребенка наблюдаются множественные пороки развития и генетически детерминированное саморазрушающее поведение: укусы, удары, срывание кожи, помещение посторонних предметов в отверстия тела, разрушение ногтей. Характерно ожирение, приводящее к повышению риска возникновения злокачественных новообразований (Gouard et al., 2021). Синдром Прадера–Вилли (синдром гипотонии–ожирения), обусловленный отсутствием отцовской копии участка хромосомы 15q11–13, проявляется множественными пороками развития, ожирением, задержкой роста, умственной отсталостью, снижением мышечного тонуса, репродуктивной дисфункцией, патологически повышенным аппетитом. Повышена вероятность развития лейкозов и других онкологических заболеваний (Prader et al., 1956).

Эти примеры наследственных заболеваний характеризуются грубой психической патологией, однако весьма вероятно, что при большинстве других состояний повышенного риска злокачественных новообразований психические изменения менее наглядны. Психическая дисфункция, часто сопутствующая онкологическим заболеваниям, обычно трактуется как острое реактивное состояние или побочный эффект лечения, но не рассматривается как признак, предрасположенность к которому детерминирована генетически.

Таким образом, существует наследуемая неопухолевая патология, закономерно предшествующая опухолевой и, во многих случаях, включающая в себя нарушения поведения. Это позволяет предположить, что в ряде случаев отклонения в поведении могут служить преобладающим проявлением неопухолевой патологии, наследуемой совместно с предрасположенностью к злокачественным новообразованиям. Нарушения поведения, повышающие риск гибели индивидуума до его вступления в репродуктивный период, могут обретать функцию “мусорщика”, устраняющего из генофонда вредные мутации.

ПОВЫШЕННЫЙ РИСК СМЕРТИ КАК ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ, ТАК И ОТ САМОРАЗРУШАЮЩЕГО ПОВЕДЕНИЯ ВСЛЕДСТВИЕ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОМА

Здоровье индивидуума зависит не только от бремени генеративных мутаций, но и от интенсивности накопления мутаций в соматических клетках организма. Она увеличивается при возрастании мутагенного воздействия на геном и (или) при снижении эффективности репарации ДНК. Первое зависит от мутагенного давления среды и качества метаболических процессов, второе – от активности генов репарации ДНК и эпигенетических факторов (Fu et al., 2021). Состояние повышенной интенсивности накопления соматических мутаций при отсутствии повышенного мутагенного давления внешней среды именуют нестабильностью генома.

В благоприятных условиях жизни мутагенное давление внешней среды не имеет большого значения: в геноме человека за одно поколение возникают лишь около 70 соматических мутаций (Bonito et al., 2021), в то время как в ядерной ДНК клеток рака их около 10000 (Lee et al., 2021). Для большинства людей более важный источник соматических мутаций – мутагенные вещества, содержащиеся в продуктах термовозгонки табака (Zalacain et al., 2006; Nagah et al., 2019), образующиеся в организме при биотрансформации токсических доз алкоголя (Garaycoechea et al., 2018) или переедания (Usman et al., 2021).

Снижение эффективности репарации ДНК может быть обусловлено повреждением генов, отвечающих за этот процесс (Nissar et al., 2014), или эпигенетическим снижением экспрессии этих генов (You et al., 2021). Недавно обнаружен еще один источник нестабильности генома клеток человека: мобильные фрагменты генетического материала, пересекающие границу между царствами прокариот и эукариот и поступающие в клетки хозяина из симбионтных или паразитических бактерий. При определенных, не до конца выясненных, условиях это служит катализатором эпигенетических изменений и постоянной дестабилизации генома хозяина, ведет к изменениям антигенных свойств его клеток и хроническому воспалению (Chalmers, Wu, 2020; Manterola et al., 2021).

Нестабильность генома – источник множества мутаций. Для их носителей характерен химеризм, то есть мозаичность дефекта, проявляющегося лишь в части клеток – как соматических, так и половых. Те мутации, которые возникают в генах, управляющих злокачественной трансформацией, ведут к развитию злокачественных новообразований. Возникая в других генах, мутации проявляются неопухоловой патологией. Поэтому нестабильность генома соматических клеток имеет для организма два последствия: повыше-

ние риска злокачественных новообразований и хроническую неопухоловую дисфункцию.

Последствия нестабильности генома наиболее выражены в клетках злокачественных новообразований, в которых она проявляется аэробным гликолизом, высокой пролиферативной активностью, способностью стимулировать ангиогенез и метастазировать, нечувствительностью к физиологическим индукторам апоптоза и ингибиторам роста (Hanahan, Weinberg, 2011). В неопухоловых клетках нестабильность генома, как правило, может быть выявлена лишь лабораторными методами: ПЦР-тестами на микросателлитные локусы, детектированием анеуплоидии, вариабельности содержания ДНК в клеточном ядре, секвенировании кодирующих экзонов, иммунологическими реакциями и др. (Mardis, 2019). Однако в тяжелых случаях она проявляется клинически манифестированной неопухоловой патологией. Ее ярким примером служит пигментная ксеродерма – заболевание, при котором нарушена эксцизионная репарация ДНК, в результате чего риск возникновения меланомы повышен в 2000 раз, а риск прочих форм злокачественных новообразований кожи – в 10000 раз (Lehmann et al., 2011).

Нестабильность генома – наследуемый признак (Blake et al., 2021). Преобладает аутосомно-рецессивный тип трансгенеративного эпигенетического наследования, но также возможны аутосомно-доминантные и рецессивные варианты, сцепленные с X-хромосомой (Sen, Barnes, 2021; Stener-Victorin, Deng, 2021). Наследуются и результаты эпигенетического репрограммирования зародышевых половых клеток человека, обусловленного переносом в них малых фрагментов РНК из клеток прокариот (Manterola et al., 2021). Наследуется по материнской линии и нестабильность генома митохондрий. Ее наиболее частая причина, дефект каталитической субъединицы ДНК-полимеразы, в гетерозиготном состоянии присутствует у 2% людей (Sherine, Chan, 2017).

Специфическим для головного мозга проявлением нестабильности генома является повышенный риск развития психических и нейродегенеративных заболеваний (Iourov et al., 2021). Примером грубой психической дисфункции, обусловленной нестабильностью генома, служит синдром Ся–Гиббса – редкое генетическое заболевание (Mubungu et al., 2021). Его клинический спектр включает в себя задержку речи, слюнотечение, выраженную гиперактивность, дефицит внимания, агрессивное поведение, умственную отсталость, тремор, нестабильность походки. Секвенирование всего экзона выявляет сдвиг рамки считывания в гене *AHDC1* [NM_001029882.3 (AHDC1): c.1122dupC; (p.Gly375ArgfsTer3)]. Широким спектром неврологических расстройств, выраженность которых зависит от степени гетероплазмии, проявляется и нестабильность митохондриального генома (Sherine, Chan, 2017).

Можно предположить, что в подавляющем большинстве случаев неврологические и психические проявления нестабильности генома гораздо менее выражены, а в случае их обострения на фоне онкологических заболеваний трактуются как острые реактивные состояния или побочные эффекты лечения. Однако не исключено, что частота нарушений поведения, которые могли бы быть выявлены при ретроспективном анализе у таких пациентов, выше, чем в генеральной совокупности. Лишь одним примером оснований для такого допущения служит характерный для психического нарушения — аутизма — дефицит лиганда РНК, белка вигиллина (Vig11), ведущий к нарушению репарации ДНК и вовлеченный в механизмы рака молочной железы (Bandy et al., 2021).

Наследуемость нестабильности генома — ключевой факт при оценке возможности совместного наследования предрасположенности к злокачественным новообразованиям и к нарушениям поведения. Присущая нестабильности генома множественность соматических мутаций увеличивает вероятность плейотропии и проистекающих из него коморбидных состояний, в том числе сочетаний соматической патологии с нарушениями поведения. У индивидуумов, сочетающих наследственную предрасположенность к злокачественным новообразованиям с саморазрушающим поведением, повышается вероятность гибели до вступления в репродуктивный период, что автоматически делает их объектами отрицательного внутривидового отбора.

ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ ВНУТРИВИДОВОЙ ОТБОР ПО ПРИЗНАКУ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ НОВООБРАЗОВАНИЯМ, ОПОСРЕДОВАННЫЙ КУРЕНИЕМ И ПЕРЕЕДАНИЕМ

Одним из естественных механизмов удаления части генотипов из популяционного генофонда может быть саморазрушающее поведение. Многочисленные его примеры приведены в обоснование гипотезы фенотоза (Skulachev, 2012), однако более вероятна роль саморазрушающего поведения в качестве инструмента устранения из генофонда мутантных аллелей, представляющих опасность для вида. Ниже рассматривается гипотеза о роли курения и переедания в качестве такого инструмента в связи с влиянием этих паттернов поведения на риск злокачественных новообразований.

Как следует из приведенных ниже данных (рис. 2), курение способствует развитию многих злокачественных новообразований. Отказ населения от курения способен предупредить почти 30% случаев злокачественных новообразований (Xu et al., 2018; Zhu et al., 2021).

В обобщенном виде информация о последствиях курения, включая повышенный риск возникновения злокачественных новообразований, является общедоступной, что следует из пп. 27–30 Технического регламента Таможенного союза “Технический регламент на табачную продукцию” (ТР ТС 035/2014) от 12 ноября 2014 г. № 107. В соответствии с ним, с 2017 г. на каждую потребительскую упаковку табачной продукции, выпускаемой в обращение, наносят предупреждение о вреде ее потребления и сведения о проявлениях такого вреда. Тот факт, что, игнорируя эту информацию, 27.3% населения России в 2018 г. курило (Здравоохранение ..., 2019), доказывает саморазрушающий характер такого поведения. Эта гипотеза подкрепляется данными о большей, чем в генеральной совокупности, распространенности курения среди лиц, отбывавших наказание за тяжкие и особо тяжкие уголовные преступления. У них саморазрушающее поведение, помимо курения, часто проявляется агрессией, злоупотреблением психоактивными веществами, нанесением на кожу татуировок, имплантацией посторонних предметов в тело и др. Запреты на курение мало влияют на поведение курящих заключенных. Они обычно возобновляют курение вскоре после освобождения из тюрьмы. Запреты могут привести к неблагоприятным поведенческим последствиям, но они, как правило, минимальны (de Andrade, Kinner, 2016).

Тучность и ее крайнее проявление, ожирение — результат переизбытка, то есть потребления рациона, калорийность которого превышает энергозатраты организма. По данным Росстата, в 2018 г. в России 21.6% граждан старше 18 лет страдали ожирением (Выборочное наблюдение ..., 2018). Наиболее объективный показатель ожирения — содержание жира в теле. При его значении >25% для мужчин и >32% для женщин ожирение констатируют независимо от ИМТ (Николаев, Щелькалина, 2016). Содержание жира в теле положительно коррелирует с риском возникновения злокачественных новообразований всех типов: отношение рисков, HR, составляет 1.1 (Si et al., 2020). С наибольшим риском злокачественных новообразований толстой кишки, молочной железы, эндометрия, пищевода, поджелудочной железы сопряжено висцеральное ожирение (De Pergola, Silvestris, 2013). Его констатируют при окружности талии ≥ 94 см у мужчин или ≥ 80 см у женщин. Другой показатель висцерального ожирения — отношение окружностей талии и бедер: ≥ 0.95 у мужчин и ≥ 0.80 у женщин. Отсутствие ожирения предотвращает возникновение 14% злокачественных новообразований у мужчин и 20% — у женщин (De Pergola, Silvestris, 2013). На рис. 3 приведены результаты метаанализа данных о влиянии ожирения на риск возникновения злокачественных новообразований.

Возможность снижения риска возникновения злокачественных новообразований и смерти от них путем профилактики ожирения хорошо из-

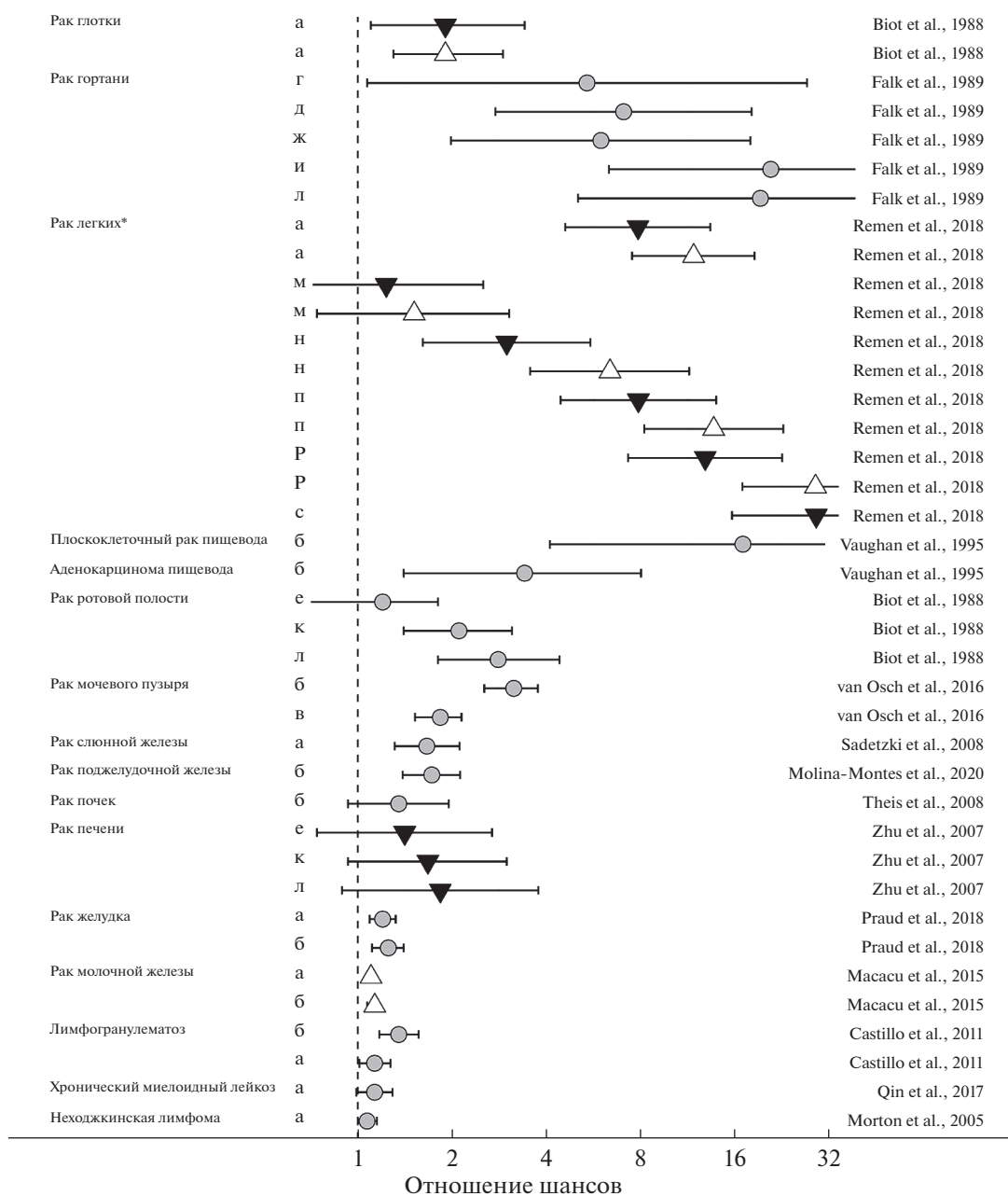


Рис. 2. Влияние курения на риск возникновения злокачественных новообразований, представленное в виде отношения шансов (с 95%-ным доверительным интервалом) по сравнению с некурящими. ▼ – мужчины; △ – женщины; ○ – лица обоих полов; курившие или курящие: а – когда-либо; б – продолжавшие курить; в – прекратившие курить; сигарет в день: г – 1–10; д – 11–20; е – 1–19; ж – 21–30; и – 31–40; к – 20–39; л – более 40; в течение, лет: м – 0–20; н – 20–30; п – 30–40; р – 40–50; с – более 50.

вестна населению. Антропометрические показатели, характеризующие нутритивный статус и, в особенности, показатели висцерального ожирения, удобны для использования в целях самоконтроля. Как следует из анализа школьных программ формирования здорового образа жизни, реализуемых на основании статей 28, 41, 42 Федерального закона от 29 декабря 2012 г. № 273-ФЗ “Об образовании в Российской Федерации”, обобщенная информация о вредных последствиях

ожирения общедоступна. Нормативы по физической подготовленности населения (Государственные требования к уровню физической подготовленности населения ..., 2014), для соответствия которым отсутствие ожирения является необходимым условием, используются при разработке программ школьного и вузовского образования.

Доли, которые курящие или передающие составляют в общей численности населения, сопоставимы с числом умирающих от злокачественных

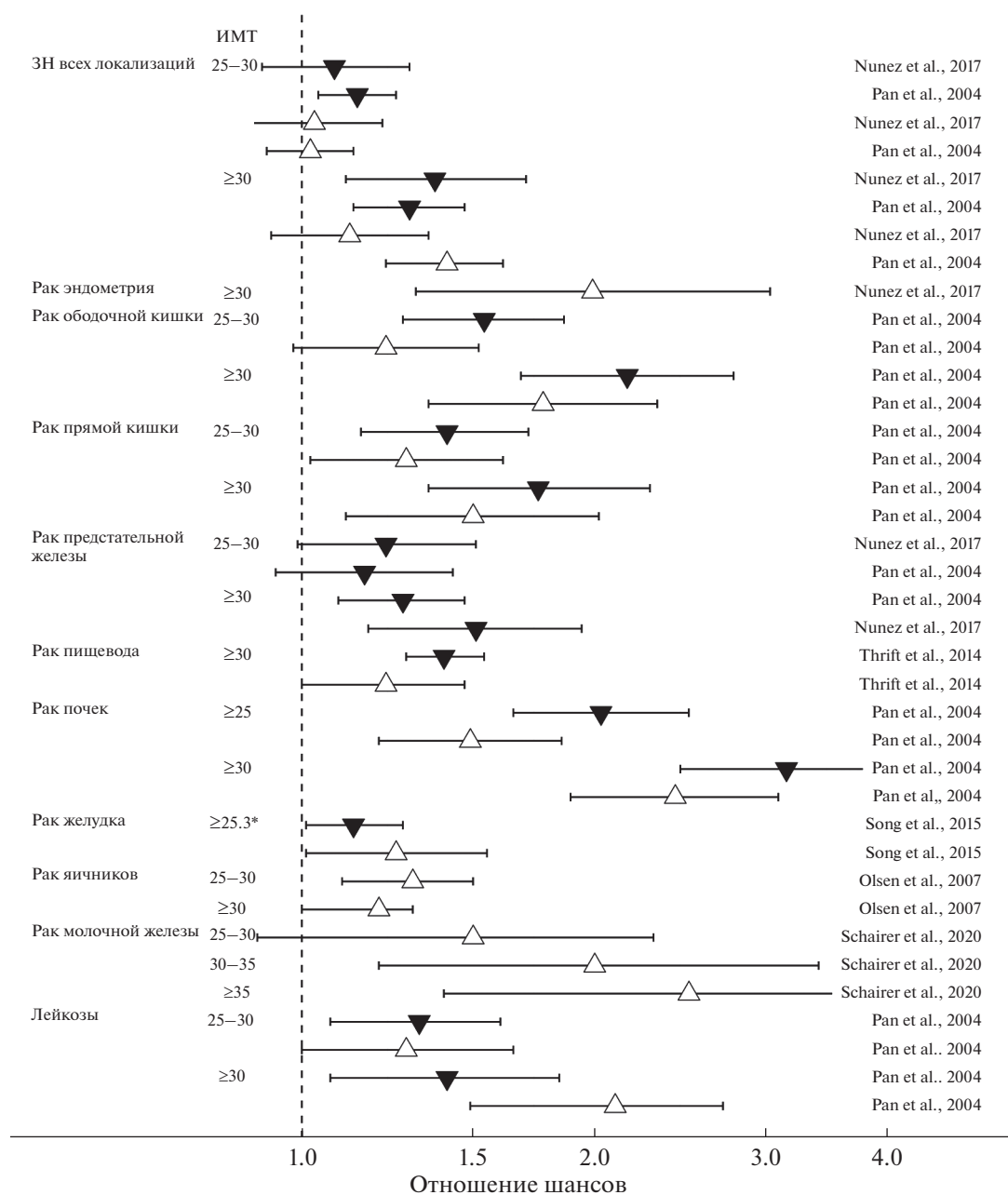


Рис. 3. Влияние ожирения на риск возникновения злокачественных новообразований (ЗН), представленное в виде отношения шансов с 95%-ным доверительным интервалом, в сравнении с лицами с индексом массы тела (ИМТ) менее 25. ▼ – мужчины; △ – женщины.

новообразований. Среди курящих и передающих риск смерти от злокачественных новообразований не менее чем на $\frac{1}{4}$ связан с этим поведением. При этом около четверти населения курит и более половины – переедает. Обычно такое поведение трактуется как повышающее риск возникновения злокачественных новообразований среди курящих или передающих:

$$P_{\text{ЗН}} = f_1(P_{\text{СП}}),$$

где $P_{\text{ЗН}}$ – вероятность развития злокачественных новообразований, $P_{\text{СП}}$ – вероятность саморазру-

шающего поведения в форме курения и (или) переедания.

Такая трактовка справедлива, поскольку канцерогенный эффект гиперкалорийных рационов кормления и продуктов термовозгонки табака воспроизведен в исследованиях на животных (Zalacain et al., 2006; Nagah et al., 2019; Luo et al., 2021), но не исчерпывающа. Она не исключает наличия независимого фактора X , влияющего как на процессы канцерогенеза, так и на поведение. Поэтому возможна и такая трактовка: “Риск саморазрушающего поведения более высок у лиц, у

которых впоследствии развиваются злокачественные новообразования”. Она предполагает, что как риск возникновения злокачественных новообразований, так и риск саморазрушающего поведения, зависят, в свою очередь, от общего для них фактора X :

$$P_{\text{СП}} = f_2(X); P_{\text{ЗН}} = f_3(X).$$

Фактором X может быть генетическое нарушение, предрасполагающее как к саморазрушающему поведению, так и к злокачественным новообразованиям. Первый из этих признаков затрудняет передачу потомству предрасположенности ко второму. Поэтому курение и переедание могут быть частными (хотя, вероятно, не единственными) видоспецифическими проявлениями действия биологической программы, функция которой – контроль накопления мутаций, предрасполагающих к злокачественным новообразованиям, в популяционном генофонде. На существование фактора X косвенно указывает повышенный риск злокачественных новообразований у лиц, прекративших курение много лет назад (рис. 2). Объяснение этого феномена остаточным канцерогенным эффектом является лишь допущением; альтернативным объяснением может быть генетически детерминированная предрасположенность к злокачественным новообразованиям у людей с таким саморазрушающим поведением.

Рассматриваемые паттерны поведения наиболее близки к используемому в психиатрии понятию “скрытый суицид”. При нем нет действий, приводящих к немедленной смерти. Однако они признаются опасными, вредными, представляющими угрозу здоровью и жизни. Диапазон этих действий простирается от курения, переедания, пренебрежения правилами гигиены до экстремального спорта, злостного нарушения правил дорожного движения и участия в экстремистских сообществах. Как правило, совершающий эти поступки понимает их опасность, но пренебрегает мерами предосторожности. Такое поведение может быть видоспецифическим проявлением действия одного из инструментов эволюции – биологической программы, нацеленной на удаление из популяционного генофонда мутаций, чрезмерное накопление которых способно уменьшить способность вида к межвидовой конкуренции. Помимо курения и переедания, к саморазрушающему поведению могут относиться и другие нарушения поведения: алкоголизм, наркомания, токсикомания и др.

Курение и переедание ассоциированы с рядом неопухолевых заболеваний: гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными болезнями, хронической обструктивной болезнью легких и других, – возникающих задолго до окончания репродуктивного периода (Стекольников, 2012; Вишневецкий и др., 2016; Семенов и др., 2018). Курение ассоциировано с повышенным риском суицида (Суховская, 2018; Li et al., 2012). В отличие от злокачественных ново-

образований, впервые диагностируемых, как правило, после 60 лет, неопухолевые заболевания или самоубийство могут помешать индивидууму участвовать в размножении. Поэтому нарушение поведения, проявляющееся в форме саморазрушающего поведения, может быть частным случаем обсуждавшейся в первых двух разделах статьи закономерности, согласно которой злокачественным новообразованиям сопутствует неопухолевая патология, уменьшающая вероятность участия индивидуума в размножении.

Существование биологической программы, своевременно устраняющей из популяции старых особей для высвобождения ресурсов, необходимых молодым, постулировано почти полтора века назад (Weismann, 1882). Проверка гипотезы о том, что подобная программа может быть направлена на носителей повышенного риска злокачественных новообразований и использовать в качестве одного из своих инструментов саморазрушающее поведение, не проводилась. Такая проверка предполагала бы выявление генетических нарушений, ассоциированных с сочетанием злокачественных новообразований и саморазрушающего поведения; антенатальную оценку полигенного риска такого сочетания. Проверке этой гипотезы способствовал бы анализ результатов применения системы стимулов, блокирующих саморазрушающее поведение с использованием инструментов налогообложения и медицинского страхования; изучение влияния этой системы стимулов на онкологическую заболеваемость и смертность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У человека злокачественные новообразования – болезни преимущественно пожилого возраста. Поэтому генетическая предрасположенность к ним не является предметом отрицательного внутривидового отбора. Это создает опасность накопления в популяционном генофонде нарушений (мутаций и нестабильных геномов), для которых повышенный риск возникновения злокачественных новообразований является лишь одним из фенотипических проявлений. Однако существует наследуемая неопухолевая патология, закономерно предшествующая опухолевой и, во многих случаях, уменьшающая вероятность участия индивидуума в размножении. Такая патология может выражаться, в частности, в нарушениях поведения. Если последние проявляются в форме саморазрушающего поведения, это повышает вероятность гибели организма от опухолевых и неопухолевых заболеваний до его вступления в репродуктивный период и автоматически делает предрасположенность к злокачественным новообразованиям предметом отрицательного отбора. Поэтому такое сочетание может быть результатом реализации возникшей в ходе эволюции биологической программы, препятствующей накоплению в популяционном генофонде мутаций, повышающих риск возникновения злокачественных новообразований и, вместе с тем,

снижающих способность вида к межвидовой конкуренции. Курение и переедание могут быть паттернами видоспецифического саморазрушающего поведения, предрасположенности к которым наследуется совместно с повышенным риском злокачественных новообразований. Проверка этой гипотезы позволила бы дифференцировать две составляющие повышенного риска злокачественных новообразований у лиц с саморазрушающим поведением: приобретенную (связанную с канцерогенными эффектами курения и переедания, поддающуюся корректировке ограничительными мерами) и наследуемую (зависящую от генетических нарушений). Учет этих различий необходим при разработке программ профилактики онкологических заболеваний.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Во всех процитированных статьях при проведении экспериментов были соблюдены все применимые международные, национальные и (или) институциональные принципы ухода и использования животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Вишневикий А., Андреев Е., Тимонин С.* Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России // Демограф. обзор. 2016. Т. 3. № 1. С. 6–34.
- Выборочное наблюдение рациона питания населения 2018. https://www.gks.ru/free_doc/new_site/food18/index.html.
- Государственные требования к уровню физической подготовленности населения при выполнении нормативов Всероссийского физкультурно-спортивного комплекса “Готов к труду и обороне”. Утверждены приказом Минспорта России от 08 июля 2014 г. № 575.
- Здравоохранение в России. 2019: Стат. сб. М., Росстат, 2019. 170 с.
- Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Ред. А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2019. 250 с.
- Николаев Д. В., Щелькалина С. П.* Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава РФ, 2016. 152 с.
- Отчет о результатах деятельности Федерального фонда обязательного медицинского страхования в 2019 году. М.: Федеральный фонд ОМС, 2020. 145 с.
- Российский статистический сборник. 2018: Стат. сб. М.: Росстат, 2018. 694 с.
- Семенов В. Ю., Самородская И. В., Старинская М. А., Бойцов С. А.* Нозологическая структура смертности населения Российской Федерации от болезней системы кровообращения в трех возрастных группах // Менедж. здравоохран. 2018. № 5. С. 31–41.
- Стекольников Л. В.* Болезни органов дыхания как причины смертности населения трудоспособного возраста // Вестн. Чувашского ун-та. 2012. № 3. С. 507–512.
- Суховская О. А.* Табакокурение и суицид (обзор литературы) // Суицидология. 2018. Т. 9. № 3 (22). С. 92–98.
- Babushok D., Bessler M., Olson T.* Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in children and young adults // Leuk. Lymphoma. 2016. V. 57. №3. P. 520–536.
- Banday S., Pandita R., Mushtaq A. et al.* Autism-associated vigilin depletion impairs DNA damage repair // Mol. Cell. Biol. 2021. V. 41. № 7. P. e0008221.
- Biot W., McLaughlin J., Winn D. et al.* Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer // Cancer Res. 1988. V. 48. № 11. P. 3282–3287.
- Blake G., Zhao X., Yung H. et al.* Defective folate metabolism causes germline epigenetic instability and distinguishes Hira as a phenotype inheritance biomarker // Nat. Commun. 2021. V. 12. № 1. Art. 3714.
- Bonito M., D’Atanasio E., Ravasini F. et al.* New insights into the evolution of human Y chromosome palindromes through mutation and gene conversion // Hum. Mol. Genet. 2021. V. 30. № 23. P. 2272–2285.
- Bose A., Petsko G., Eliezer D.* Parkinson’s disease and melanoma: co-occurrence and mechanisms // J. Parkinsons Dis. 2018. V. 8. № 3. P. 385–398.
- Castillo J. J., Dalia S., Shum H.* Meta-analysis of the association between cigarette smoking and incidence of Hodgkin’s lymphoma // J. Clin. Oncol. 2011. V. 29. P. 3900–3906.
- Chalmers T., Wu L.* Transposable elements cross kingdom boundaries and contribute to inflammation and ageing: somatic acquisition of foreign transposable elements as a catalyst of genome instability, inflammation, senescence, and ageing // Bioassays. 2020. V. 42. № 3. P. e1900197.
- Corlin L., Ruan M., Tsilidis K. et al.* Two-sample mendelian randomization analysis of associations between periodontal disease and risk of cancer // JNCI Cancer Spectr. 2021. V. 5. № 3. P. pkab037.
- de Andrade D., Kinner S.* Systematic review of health and behavioural outcomes of smoking cessation interventions in prisons // Tob. Control. 2016. V. 26. № 5. P. 495–501.
- De Pergola G., Silvestris F.* Obesity as a major risk factor for cancer // J. Obes. 2013. V. 2013. Art. ID 291546. 11 p.
- Effects of ionizing radiation: UNSCEAR 2006 report to the General Assembly, with scientific annexes A (Epidemiological studies of radiation and cancer) and B (Epidemiological evaluation of cardiovascular disease and other non-cancer diseases following radiation exposure) / UN Sci. comm. on the effects of atomic radiation. V. 1. N.-Y., UN, 2008. 383 p.
- Falk R. T., Pickle L. W., Brown L. M. et al.* Effect of smoking and alcohol consumption on laryngeal cancer risk in coastal Texas // Cancer Res. 1989. V. 49. № 14. P. 4024–4029.
- Fu H., Zhang W., Li N. et al.* Elevated retrotransposon activity and genomic instability in primed pluripotent stem cells // Genome Biol. 2021. V. 22. № 1. P. 201.
- Garaycochea J., Crossan G., Langevin F. et al.* Alcohol and endogenous aldehydes damage chromosomes and mutate stem cells // Nature. 2018. V. 553. № 7887. P. 171–177.
- Gouard N., Jacquinet A., Ruaud L. et al.* Smith-Magenis syndrome: clinical and behavioral characteristics in a

- large retrospective cohort // *Clin. Genet.* 2021. V. 99. № 4. P. 519–528.
- Hanahan D., Weinberg R. Hallmarks of cancer: the next generation // *Cell.* 2011. V. 144. №5. P. 646–674.
- Hsu C., Wang J., Liao W. et al. Association between malignancies and Marfan syndrome: a population-based, nested case-control study in Taiwan // *BMJ Open.* 2017. V. 7. № 10. P. e017243.
- Iourov I., Vorsanova S., Kurinnaia O. et al. Causes and consequences of genome instability in psychiatric and neurodegenerative diseases // *Mol. Biol. (Mosk).* 2021. V. 55. № 1. P. 42–53.
- Iranzo J., Martincorena I., Koonin E. Cancer-mutation network and the number and specificity of driver mutations // *PNAS USA.* 2018. V. 115. № 26. P. E6010–E6019.
- Kang D., Hamasaki N. Alterations of mitochondrial DNA in common diseases and disease states: aging, neurodegeneration, heart failure, diabetes, and cancer // *Curr. Med. Chem.* 2005. V. 12. № 4. P. 429–441.
- Kanth P., Grimmer J., Champine M. et al. Hereditary colorectal polyposis and cancer syndromes: a primer on diagnosis and management // *Am. J. Gastroenterol.* 2017. V. 112. № 10. P. 1509–1525.
- Lane N. Oxygen: the molecule that made the world. New York: Oxford Univ. press, 2002. 374 p.
- Lannoo E., De Paep A., Leroy B., Thiery E. Neuropsychological aspects of Marfan syndrome // *Clin. Genet.* 1996. V. 49. № 2. P. 65–69.
- Lee C., Abd-Rabbo D., Reimand J. Functional and genetic determinants of mutation rate variability in regulatory elements of cancer genomes // *Gen. Biol.* 2021. V. 22. № 1. P. 133.
- Lehmann A., McGibbon D., Stefanini M. Xeroderma pigmentosum // *Orphanet. J. Rare Dis.* 2011. V. 6. Art. 70.
- Li D., Yang X., Ge Z. et al. Cigarette smoking and risk of completed suicide: a meta-analysis of prospective cohort studies // *J. Psych. Res.* 2012. V. 46. P. 1257–1266.
- Lichtenstein A.V. Cancer as a programmed death of an organism // *Biochemistry (Moscow).* 2005. V. 70. № 9. P. 1055–1064.
- Luo Y., Li X., Ma J. et al. Pancreatic tumorigenesis: oncogenic KRAS and the vulnerability of the pancreas to obesity // *Cancers (Basel).* 2021. V. 13. № 4. P. 778.
- Macacu A., Autier P., Boniol M., Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis // *Breast Cancer Res. Treat.* 2015. V. 154. № 2. P. 213–224.
- Maccoroni E., Giampieri R., Lenci E. et al. BRCA mutations and gastrointestinal cancers: when to expect the unexpected? // *World J. Clin. Oncol.* 2021. V. 12. № 7. P. 565–580.
- Manterola M., Palominos M., Calixto A. The heritability of behaviors associated with the host gut microbiota // *Front. Immunol.* 2021. V. 12. P. 658–551.
- Mardis E. Neoantigens and genome instability: impact on immunogenomic phenotypes and immunotherapy response // *Gen. Med.* 2019. V. 11. № 1. Art. 71.
- Martincorena I., Campbell P. Somatic mutation in cancer and normal cells // *Science.* 2015. V. 349. № 6255. P. 1483–1489.
- Molina-Montes E., van Hoogstraten L., Gomez-Rubio P. et al. Pancreatic cancer risk in relation to lifetime smoking patterns, tobacco type, and dose-response relationships // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2020. V. 29. № 5. P. 1009–1018.
- Morton L., Hartge P., Holford T. et al. Cigarette smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (interlymph) // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2005. V. 14. № 4. P. 925–933.
- Mubungu G., Makay P., Boujemla B. et al. Clinical presentation and evolution of Xia-Gibbs syndrome due to p.Gly375ArgfsTer3 variant in a patient from DR Congo (Central Africa) // *Am. J. Med. Genet.* 2021. V. 185. № 3. P. 990–994.
- Müller A. Aging is an adaptation that selects in animals against disruption of homeostasis // *Med. Hypoth.* 2018. V. 119. P. 68–78.
- Nagah A., Amer A., Zhang X. The effect of cigarette smoking on lung cancer evolution // *Math. Biosci. Eng.* 2019. V. 16. № 6. P. 7771–7788.
- Nissar S., Sameer A., Rasool R., Rashid F. DNA repair gene – XRCC1 in relation to genome instability and role in colorectal carcinogenesis // *Oncol. Res. Treat.* 2014. V. 37. № 7–8. P. 418–422.
- Nunez C., Bauman A., Egger S. et al. Obesity, physical activity and cancer risks: results from the cancer, lifestyle and evaluation of risk study (CLEAR) // *Cancer Epidemiol.* 2017. V. 47. P. 56–63.
- Olsen C.M., Green A.C., Whiteman D.C. et al. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Cancer.* 2007. V. 43. № 4. P. 690–709.
- Os N., Roeleveld N., Weemaes C. et al. Health risk for ataxia-teleangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline // *Clin. Genet.* 2016. V. 90. № 2. P. 105–117.
- Pan S.Y., Johnson K.C., Ugnat A.M. et al. Association of obesity and cancer risk in Canada // *Am. J. Epidemiol.* 2004. V. 159. № 3. P. 259–268.
- Prader A., Labhart A., Willi H. Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach Myatonieartigem Zustand im Neugeborenenalter // *Schweiz. Med. Wschr.* 1956. B. 1986. S. 1260–1261.
- Praud D., Rota M., Pelucchi C. et al. Cigarette smoking and gastric cancer in the stomach cancer pooling (StoP) project // *Eur. J. Cancer Prev.* 2018. V. 27. № 2. P. 124–133.
- Qin L., Deng H., Chen S., Wei W. Relationship between cigarette smoking and risk of chronic myeloid leukaemia: a meta-analysis of epidemiological studies // *Hematology.* 2017. V. 22. № 4. P. 193–200.
- Remen T., Pintos J., Abrahamowicz M., Siemiatycki J. Risk of lung cancer in relation to various metrics of smoking history: a case-control study in Montreal // *BMC Cancer.* 2018. V. 18. P. 1275.
- Sadetzki S., Oberman B., Mandelzweig L. et al. Smoking and risk of parotid gland tumors: a nationwide case-control study // *Cancer.* 2008. V. 112. № 9. P. 1974–1982.
- Savage S., Walsh M. Myelodysplastic syndrome, acute myeloid leukemia and cancer surveillance in Fanconi anemia // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2018. V. 32. № 4. P. 657–668.
- Schairer C., Laurent C.A., Moy L. M. et al. Obesity and related conditions and risk of inflammatory breast cancer: a nested case-control study // *Breast Cancer Res. Treat.* 2020. V. 183. № 2. P. 467–478.
- Sen R., Barnes C. Do transgenerational epigenetic inheritance and immune system development share common epigenetic processes? // *J. Dev. Biol.* 2021. V. 12. № 9. P. 20.

- Sherine S., Chan S. Inherited mitochondrial genomic instability and chemical exposures // *Toxicology*. 2017. V. 391. P. 75–83.
- Si S., Tewara M., Ji X. et al. Body surface area, height, and body fat percentage as more sensitive risk factors of cancer and cardiovascular disease // *Cancer Med*. 2020. V. 9. № 12. P. 4433–4446.
- Skulachev V.P. What is phenoptosis and how to fight it? // *Biochemistry (Moscow)*. 2012. V. 77. № 7. P. 689–706.
- Sondka Z., Bamford S., Cole C.G. et al. The COSMIC cancer gene census: describing genetic dysfunction across all human cancers // *Nat. Rev. Cancer*. 2018. V. 18. № 11. P. 696–705.
- Song M., Choi J.Y., Yang J.J. et al. Obesity at adolescence and gastric cancer risk // *Cancer Causes Control*. 2015. V. 26. № 2. P. 247–256.
- Stener-Victorin E., Deng Q. Transmission of polycystic ovary syndrome via epigenetic inheritance // *Trends Mol. Med*. 2021. V. 27. № 8. P. 723–724.
- Theis R.P., Dolwick Grieb S.M., Burr D. et al. Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study // *BMC Cancer*. 2008. V. 8. P. 387
- Thrift A.P., Shaheen N.J., Gammon M.D. et al. Obesity and risk of esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus: a Mendelian randomization study // *J. Nat. Cancer Inst*. 2014. V. 106. № 11. P. dju252.
- Underhill M., Germansky K., Yurgelun M. Advances in hereditary colorectal and pancreatic cancers // *Clin. Ther*. 2016. V. 38. № 7. P. 1600–1621.
- Usman M., Woloshinowych M., Britto J. et al. Obesity, oxidative DNA damage and vitamin D as predictors of genomic instability in children and adolescents // *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2021. V. 45. P. 2095–2107.
- van Osch F.H., Jochems S.H., van Schooten F.J. et al. Significant role of lifetime cigarette smoking in worsening bladder cancer and upper tract urothelial carcinoma prognosis: a meta-analysis // *J. Urol*. 2016. V. 195. № 4. Pt 1. P. 872–879.
- Vaughan T.L., Davis S., Kristal A., Thomas D.B. Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev*. 1995. V. 4. № 2. P. 85–92.
- Wagenblast E., Araujo J., Gan O. et al. Mapping the cellular origin and early evolution of leukemia in Down syndrome // *Science*. 2021. V. 373. №6551. P. eabf6202.
- Weismann A. Über die Dauer des Lebens. Jena: Verlag von Gustav Fisher, 1882. 94 S.
- Xu Z., Wang F., Jia X. et al. Cancer mortality attributable to cigarette smoking in 2005, 2010 and 2015 in Qingdao, China // *PLoS One*. 2018. V. 13. № 9. P. 0202241.
- You H., Xu-Monette Z., Wei L. et al. Genomic complexity is associated with epigenetic regulator mutations and poor prognosis in diffuse B-cell lymphoma // *Oncoimmunology*. 2021. V. 10. № 1. Art. 1928365.
- Zalacain M., Sierrasesumaga L., Larrannaga C., Patinno-Garcia A. Effects of benzo(a)pyrene-7,8-diol-9,10-epoxide (BPDE) *in vitro* and of maternal smoking *in vivo* on micronuclei frequencies in fetal cord blood // *Pediatr. Res*. 2006. V. 60. № 2. P. 180–184.
- Zhu K., Moriarty C., Caplan L. S., Levine R. S. Cigarette smoking and primary liver cancer: a population-based case-control study in US men // *Cancer Causes Control*. 2007. V. 18. № 3. P. 315–321.
- Zhu M., Wang T., Huang Y. et al. Genetic risk for overall cancer and the benefit of adherence to a healthy lifestyle // *Cancer Res*. 2021. V. 81. № 17. P. 4618–4627.

Self-Destroying Behavior in the Range of Predictors of Cancer Incidence

T. V. Schäfer^{a, *}, O. A. Vakunenkova^{b, **}, K. V. Firsov^{c, ***}, and Ju. Ju. Ivniitsky^b

^aState Scientific Research Test Institute of Military Medicine, Defense Ministry of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

^bGolikov Research Center of Toxicology, Federal Medico-Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, Russia

^cVladimirskij Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

*e-mail: schafert@yandex.ru

**e-mail: institute@toxicology.ru

***e-mail: moniki@monikiweb.ru

In human beings, cancer is mainly the pathology of a senescent age. In the absence of comorbidity, genetic predisposition to cancer is not the subject to negative intraspecific selection. This is dangerous due to the accumulation of disorders in the gene pool (mutations, unstable genomes), only one of the phenotypic manifestations of which is an increased risk of cancer. This danger is counteracted by non-tumor pathology, which reduces the likelihood of an individual's participation in reproduction. Inherited together with an increased predisposition to malignant neoplasms, it precedes them and often manifests itself in behavioral disorders. One of the latter is a self-destructive behavior. The article considers the hypothesis of smoking and overeating as patterns of species-specific self-destructive behavior, the prone to which is inherited together with an increased risk of malignant neoplasms. Approaches are proposed to testing the hypothesis by applying a system of stimuli that block self-destructive behavior.

Keywords: cancer, risk factors, mutations, genome instability, smoking, obesity, self-destructive behavior