

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-1-50-55

УДК: 577.3: 575.113.1:576.3

Для цитирования: Власова О.А., Борунова А.А., Сафина А., Сметанина И.В., Лесовая Е.А., Белицкий Г.А., Заботина Т.Н., Гурова К., Кирсанов К.И., Якубовская М.Г. Активация сигнального пути интерферона-альфа ресвератролом, генистеином и кверцетином. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (1): 50–55. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-1-50–55.

For citation: Vlasova O.A., Borunova A.A., Safina A., Smetanina I.V., Lesovaya E.A., Belitsky G.A., Zabolina T.N., Gurova K., Kirsanov K.I., Yakubovskaya M.G. Activation of interferon- α signaling by resveratrol, genistein and quercetin. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (1): 50–55. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-1-50-55.

АКТИВАЦИЯ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ ИНТЕРФЕРОНА-АЛЬФА РЕСВЕРАТРОЛОМ, ГЕНИСТЕИНОМ И КВЕРЦЕТИНОМ

**О.А. Власова¹, А.А. Борунова¹, А. Сафина², И.В. Сметанина¹,
Е.А. Лесовая^{1,3}, Г.А. Белицкий¹, Т.Н. Заботина¹, К. Гурова²,
К.И. Кирсанов^{1,4}, М.Г. Якубовская¹**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия¹

Россия, г. Москва, 115478, Каширское шоссе, 24. E-mail: olya_vlasov@mail.ru¹

Онкологический центр Розвел Парк, Баффало, США²

США, Баффало, 14263, ул. Элм Картон. E-mail: alfiya.safina@roswellpark.org²

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Рязань, Россия³

Россия, г. Рязань, 390026, ул. Высоковольтная, 9. E-mail: lesovenok@yandex.ru³

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия⁴

Россия, г. Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая, 6. E-mail: kkirsanov85@yandex.ru⁴

Аннотация

Ресвератрол, кверцетин и генистеин, относящиеся к полифенолам вторичных метаболитов растений, обладают антиканцерогенным и противовирусным эффектами, реализуемыми в результате их плейотропного действия на различные макромолекулы клетки. Эти соединения могут взаимодействовать с ДНК, не образуя ковалентные связи. При этом может происходить изменение пространственных, физико-химических и структурных характеристик ДНК, что может приводить к нарушению функционирования белков метаболизма ДНК и вызывать дестабилизацию хроматина. Такие эффекты были описаны для нового противоопухолевого препарата Кураксина CBL0137, причем индуцированная данным соединением дестабилизация хроматина приводила к активации сигнального пути интерферона- α . Используя клеточную линию HeLa с трансгенным флуоресцентным белком mCherry, содержащим в промоторной области консенсусный сайт связывания интерферона- α (ISRE), мы продемонстрировали дозозависимый стимулирующий эффект ресвератрола, кверцетина и генистеина на активность сигнального пути интерферона- α . Использование прижизненной флуоресцентной микроскопии на клеточной линии HT1080 с трансгенным флуоресцентно-меченным гистоном H1.5 позволило продемонстрировать, что данные полифенолы вызывают перераспределение данного линкерного гистона в ядрах клеток. Полученные нами данные свидетельствуют о возможности существования ДНК-зависимого механизма реализации противоопухолевого действия растительных полифенолов и необходимости дальнейшего изучения влияния полифенолов на структуру хроматина и связанного с этим изменения функционирования генома, в частности регуляции сигнального пути интерферона- α .

Ключевые слова: растительные полифенолы, ресвератрол, генистеин, кверцетин, интерферон- α , гистон H1, макромолекулы клетки, флуоресцентная микроскопия, ферменты метаболизма.

ACTIVATION OF INTERFERON- α SIGNALING BY RESVERATROL, GENISTEIN AND QUERCETIN

O.A. Vlasova¹, A.A. Borunova¹, A. Safina², I.V. Smetanina¹, E.A. Lesovaya^{1,3}, G.A. Belitsky¹, T.N. Zobotina¹, K. Gurova², K.I. Kirsanov^{1,4}, M.G. Yakubovskaya¹

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia¹

24, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: olya_vlasov@mail.ru¹

Roswell Park Cancer Center, Buffalo, NY, USA²

Elm Carlton Street, 14263-Buffalo, NY, USA. E-mail: alfiya.safina@roswellpark.org²

I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia³

9, Vysokovot'naya Street, 390026-Ryazan, Russia. E-mail: lesovenok@yandex.ru³

RUDN University, Moscow, Russia⁴

6, Miklukho-Maklaya Street, 117198-Moscow, Russia. E-mail: kkirsanov85@yandex.ru⁴

Abstract

Resveratrol, genistein and quercetin from the group of polyphenols from secondary plant metabolites reveal cancer preventive and antivirus effects realized via their pleiotropic influence on the different macromolecules in cells. These compounds can interact with DNA without the formation of covalent bonds. This process is usually followed by changes in spatial, physical-chemical and structural DNA characteristics that can result in disfunction of DNA metabolism enzymes and chromatin destabilization. Similar effects were described for anticancer drug Curaxine CBL0137 in association with activation of interferon- α signaling. We demonstrated dose-dependent stimulating effects of resveratrol, genistein and quercetin on interferon- α signaling using HeLa cells expressed mCherry protein with interferon-stimulated response elements (ISRE) in promoter. Furthermore, it was shown by live-cell fluorescent microscopy in HT1080 cells with mCherry-labeled histone H1.5 that described polyphenols induced the redistribution of this linker histone in cell nuclei. The data obtained suggest an existence of DNA-dependent mechanism of anticancer effects of plant polyphenols and a need for further study of crosslinks between the polyphenols' influence on chromatin structure and the changes in genome function, in particular, induction of interferon- α signaling.

Key words: plant polyphenols, resveratrol, genistein, quercetin, interferon- α , histone H1, macromolecules, fluorescence microscopy, metabolism enzymes.

Введение

Анализу биологических эффектов ресвератрола, кверцетина и генистеина, вторичных метаболитов растений из группы полифенолов, посвящены многочисленные исследования [1–3]. В экспериментах на грызунах эти соединения эффективно снижают частоту возникновения и множественность опухолей толстой кишки, индуцированных 1,2-диметилгидразином или азоксиметаном, опухолей яичников, индуцированных 7,12-диметилбенз(а)антраценом, и опухолей молочных желез, индуцированных 7,12-диметилбенз(а)антраценом и N-метил-N-нитрозомочевинной, и др. [4–7]. Ресвератрол, кверцетин и генистеин обладают антипролиферативным, проапоптотическим, противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами [1, 2, 8, 9]. При этом для их действия в клетках млекопитающих характерна плеiotропность. В частности, ресвератрол имеет более 20 молекулярных мишеней, включая клеточные рецепторы, ферменты метаболизма гидрофобных ксенобиотиков, компоненты ряда сигнальных путей, транскрипционные факторы, ферменты метаболизма ДНК и системы эпигенетической регуляции транскрипции [1, 4, 10]. Аналогичные данные о существовании целого ряда молеку-

лярных мишеней были продемонстрированы для генистеина и кверцетина [11, 12]. Плеiotропность эффектов изучаемых полифенолов делает исключительно сложной интерпретацию интегрального результата их воздействия на клетку, которая становится невозможной без использования соответствующих баз данных [1]. Кроме того, ресвератрол, кверцетин и генистеин представляют собой ДНК-тропные соединения, способность которых к интеркаляции показана тушением флуоресценции в системе ДНК-EtBr [13–15].

Эти данные, в сопоставлении с результатами исследований по влиянию интеркаляторов ДНК и УБЛ на структуру и свойства дуплекса [16], позволяют считать, что изучаемые нами полифенолы, взаимодействуя с ДНК, могут влиять на геометрические характеристики и термодинамическую стабильность дуплекса, гибкость и физико-химические свойства биополимера, а также вероятность формирования и стабилизации различных альтернативных структур ДНК, таких как G-квадруплексы, H-ДНК и круциформы. Кроме того, эти соединения могут экранировать определенные позиции по малой и большой бороздкам ДНК, конкурентно ингибируя работу ферментов «домашнего хозяйства». Всё это может влиять

на процессы компактизации ДНК и трехмерную организацию эукариотического генома.

В настоящее время эффекты дестабилизации хроматина ДНК-тропными агентами были описаны лишь для нового противоопухолевого препарата CBL0137 [17, 18] и ряда узкобороздочных лигандов (УБЛ) [19]. Причем при действии как CBL0137, так и УБЛ наблюдалось повышение уровня экспрессии ретротранспозонов и других повторяющихся последовательностей ДНК. Это, в свою очередь, должно приводить к активации сигнального пути интерферона- α , как это было показано для CBL0137 [17]. Для изучения этих эффектов CBL0137 были получены модельные системы, позволяющие оценить запуск сигнального пути интерферона- α с помощью репортерного анализа и изменения локализации гистона H1 методом прижизненной флуоресцентной микроскопии. При изучении эффектов CBL0137 активность сигнального пути интерферона- α оценивали в клетках HeLa по уровню экспрессии трансгенного флуоресцентного белка mCherry, имеющего в промоторной области консенсусный сайт связывания интерферона- α (ISRE). Анализ локализации гистона H1 в ядрах обработанных клеток проводили на линии HT1080 с трансгенным гистонам H1.5, флуоресцентно меченным mCherry [17, 18]. При этом активация сигнального пути интерферона- α наблюдалась при тех же концентрациях CBL0137, которые вызывали изменение локализации гистона H1 в ядрах обработанных клеток. Эти данные согласуются с результатами исследования функций гистона H1, демонстрирующими, что снижение содержания ряда изоформ H1 в хроматин-связанной фракции приводит к запуску экспрессии ретротранспозонов, а затем интерферон-зависимых генов [20]. Используя модельные системы, разработанные для анализа эффектов CBL0137 на интерфероновый сигналинг I типа и локализацию гистона H1, можно оценить наличие и ассоциацию аналогичных эффектов растительных полифенолов, выявление которых будет свидетельствовать о целесообразности изучения механизмов действия этих соединений, связанных с нарушениями процессов компактизации ДНК и пространственной структуры хроматина.

Цель исследования – анализ влияния растительных полифенолов ресвератрола, кверцетина и генистеина на запуск сигнального пути интерферона- α и локализацию гистона H1.

Материал и методы

Клеточные линии. В работе использованы следующие клеточные линии: HT1080 (ATCC), HT1080-H1-mCherry, HeLa-TI-ISRE-mCherry. Последние две линии были получены в лаборатории К. Гуровой, как это было описано ранее [17]. Клетки культивировали в стандартных условиях (+37 °C, 5 % CO₂) в культуральной среде DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium, двойная модификация среды Игла) с добавлением эмбрио-

нальной телячьей сыворотки (10 %), L-глутамина и смеси антибиотиков пенициллина-стрептомицина (откуда реактивы).

ДНК-тропные соединения

В работе использовались следующие растительные полифенолы: ресвератрол (Selleck Chemical LLC), кверцетин (Sigma Aldrich), генистеин (Sigma Aldrich).

Прижизненная клеточная микроскопия

Для данного исследования была использована клеточная линия HT1080 H1-mCherry. Клетки культивировали в 48-луночных планшетах с прозрачным дном (Mat-Tek Corporation (Ashland, MA, USA)). Оценку влияния растительных полифенолов на состав клеточной популяции в зависимости от локализации гистона H1.5 в ядрах клеток проводили через 24 ч после обработки с помощью инвертированного микроскопа Zeiss Axio Observer A1 с иммерсионным объективом NAchroplan 100 \times /1.25 и камерой Zeiss MRC5 с программным обеспечением AxioVision Rel.4.8. В некоторых случаях перед анализом флуоресценции клетки фиксировались в 4 % параформальдегиде в течение 10 мин.

Проточная цитофлуориметрия

Клетки линии HeLa TI ISRE-mCherry инкубировали с ДНК-тропными соединениями в течение 48 ч в стандартных условиях, затем снимали с подложки с помощью растворов Версена и Трипсина, центрифугировали 4 мин при 1100 об/мин и промывали осадок в однократном буфере PBS. Анализ распределения клеточной популяции по уровню флуоресценции проводили на проточном цитометре BD LSRII UV A Cytometers (BD Biosciences, San Jose, CA, USA). Полученные данные анализировали с помощью программы WinList 3D (Verity Software House, Topsham, ME, USA).

Статистическая обработка данных

Все эксперименты выполнены в трех биологических повторах с анализом триплета проб в каждом из них. Средние значения и среднеквадратичные отклонения рассчитывали с помощью пакета программ Microsoft Excel. Для определения статистической значимости выявленных различий использовали парный двухвыборочный t-тест Стьюдента для средних.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования была определена цитотоксичность ресвератрола, генистеина и кверцетина на клетки линий HeLa с ISRE-mCherry и HT1080 H1.5-mCherry с помощью МТТ-теста. Максимальные нетоксичные дозы при обработке клеток HeLa с ISRE-mCherry в течение 48 ч составили для ресвератрола и кверцетина 100 мкМ и 61 мкМ соответственно, а для генистеина IC20 – 111 мкМ. В связи с этим в качестве максимальных

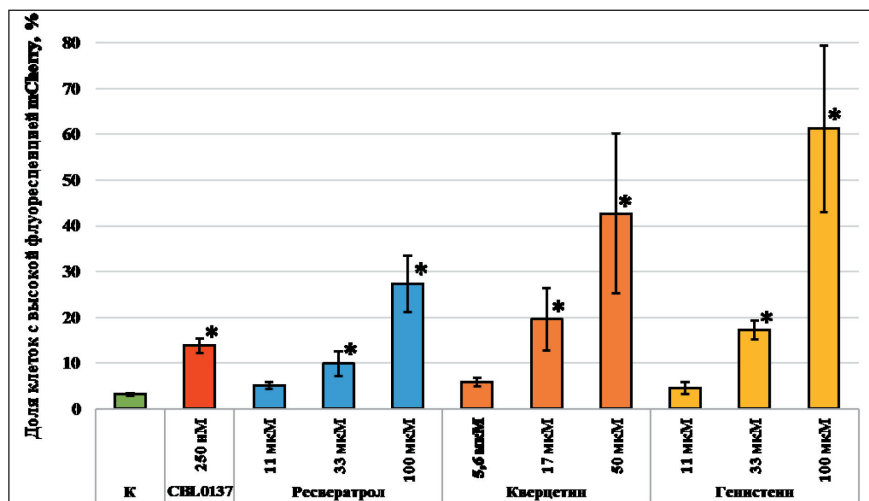


Рис. 1. Влияние ДНК-тропных фитонутриентов на экспрессию mCherry, находящегося под контролем ISRE. Примечание: * – доля клеток с высокой флуоресценцией mCherry, статистически значимо превышающей контрольный уровень (p<0,05)

концентраций соединений при анализе их эффектов на активацию сигнального пути интерферона-α использовали 100 мкМ для ресвератрола и генистеина и 50 мкМ для кверцетина.

Активацию сигнального пути интерферона-α оценивали методом проточной цитофлуориметрии, учитывая экспрессию репортерного гена mCherry с ISRE в промоторной области через 48 ч после добавления в среду культивирования клеток анализируемого соединения. В качестве позитивного контроля использовали обработку клеток CBL0137 в дозе 0,25 мкМ. При обработке клеток HeLa-ISRE-mCherry ресвератролом в нетоксичных концентрациях 33 и 100 мкМ через 48 ч наблюдалось увеличение активности сигнального пути интерферона-α в 3,3 и 9,0 раз соответственно (рис. 1).

При действии наименьшей концентрации ресвератрола (11 мкМ) увеличение доли клеток с флуоресценцией mCherry, превышающей контрольный уровень, составило 1,6 раза, однако это изменение не было статистически значимым.

Действие генистеина и кверцетина в концентрациях 11 мкМ и 5,6 мкМ соответственно также

не вызвало статистически значимого увеличения активности сигнального пути интерферона-α, однако имелась тенденция к увеличению доли клеток с высокой флуоресценцией mCherry (в 1,4 и 1,7 раза). При использовании генистеина в нетоксичных концентрациях (33 мкМ и 100 мкМ) наблюдалось увеличение доли клеток с высокой флуоресценцией mCherry – в 6,1 и 20,1 раза соответственно. Обработка клеток кверцетином в нетоксичной дозе 33 мкМ вызывала увеличение активности сигнального пути интерферона-α в 5,9 раза, а при действии 50 мкМ (IC20) – в 14,1 раза.

Таким образом, при обработке клеток HeLa-ISRE-mCherry изучаемыми полифенолами растений наблюдали дозозависимый эффект на уровень активности сигнального пути интерферона-α.

Далее с помощью метода прижизненной флуоресцентной микроскопии оценивали влияние растительных полифенолов на состав клеточной популяции в зависимости от локализации гистона H1.5 в ядрах клеток через 24 ч после обработки клеток соединениями в концентрациях, соответствующих IC50 при 48-часовой обработке (рис. 2).

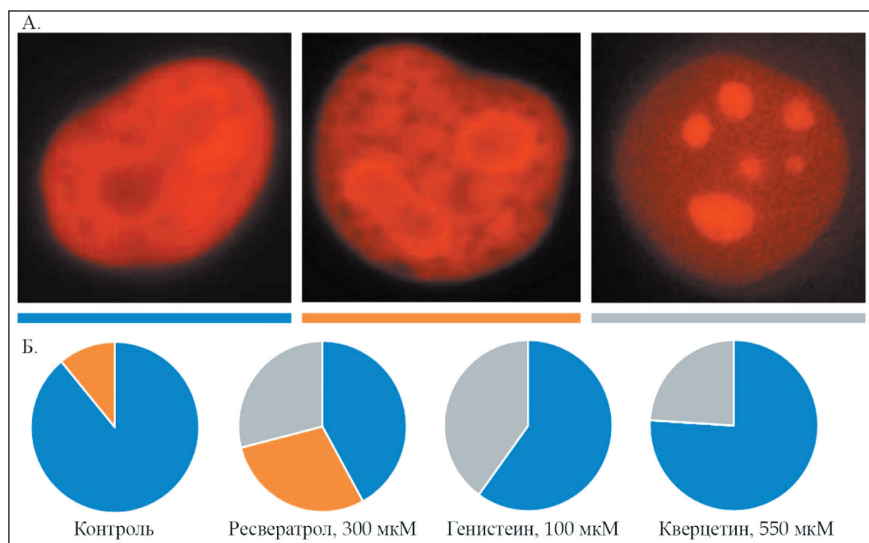


Рис. 2. Влияние ДНК-тропных соединений на локализацию гистона H1 через 24 ч после обработки клеток (синий – гистон H1.5 колокализован с хроматином, оранжевый – промежуточный тип, серый – гистон H1.5 преимущественно локализован в ядрышках); А – метод прижизненной микроскопии клеток с флуоресцентно-меченным белком H1 (клеточная линия HT1080-H1-mCherry); Б – распределение ядер по типу локализации гистона H1.5

В образцах, не обработанных ДНК-тропоными соединениями, гистон H1.5 был колокализован с хроматином в 89 % ядер, промежуточный тип, при котором гистон частично находился в ядрышках, наблюдался в 11 % ядер, при этом ядер с ядрышковой локализацией гистонового белка H1 (3-й тип) обнаружено не было. Наибольшие изменения в локализации гистона H1.5 вызвал ресвератрол в концентрации 333 мкМ: доля ядер с промежуточным типом увеличилась до 29 %, при этом ещё в 29 % клеток наблюдалась ядрышковая локализация гистонового белка. При обработке клеток двумя другими агентами ядра с промежуточным типом локализации гистонового белка отсутствовали, в то же время доля клеток с интенсивным накоплением гистона H1 в ядрышках для генистеина составила 40 %, для кверцетина – 24 %. Таким образом, изучаемые нами растительные полифенолы вызывали достаточно интенсивное изменение локализации гистона H1.5 в ядрах клеток через 24 ч после начала обработки, что позволяет сделать вывод о наличии слабого хроматин-дестабилизирующего эффекта у изученных соединений.

Наши данные об активации сигнального пути интерферона- α ресвератролом и кверцетином согласуются с результатами исследований об активации этими соединениями экспрессии гена

транскрипционного фактора STAT1 и фосфорилирования этого белка [21, 22], поскольку известно, что интерферон- α реализует свой противовирусный и антипролиферативный эффект путем активации JAK тирозин-киназ, фосфорилирующих STAT-факторы [23]. Однако в исследованиях Igbe et al. [22] также продемонстрирована ассоциация данного эффекта с ингибированием тирозин-фосфатазы SHP2, которая негативно регулирует STAT1 путем его фосфорилирования, что, возможно, является еще одним примером плейотропности действия растительных полифенолов.

Заключение

Полученные нами данные о наличии эффектов ресвератрола, генистеина и кверцетина на сигнальный путь интерферона- α и дестабилизирующего влияния изучаемых соединений на хроматин, оцениваемого по влиянию на локализацию гистона H1.5, свидетельствуют о возможности существования ДНК-зависимого механизма реализации противоопухолевого действия растительных полифенолов и необходимости дальнейшего изучения взаимосвязи влияния полифенолов на структуру хроматина и связанного с этим изменения активности определенных сигнальных путей, в частности запуск сигнального пути интерферона- α .

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pezzuto J.M. Resveratrol: Twenty Years of Growth, Development and Controversy. *Biomol Ther* (Seoul). 2018 Oct 11. doi: 10.4062/biomolther.2018.176.
2. Russo M., Russo G.L., Daglia M., Kasi P.D., Ravi S., Nabavi S.F., Nabavi S.M. Understanding genistein in cancer: The «good» and the «bad» effects: A review. *Food Chem*. 2016 Apr 1; 196: 589–600. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.09.085.
3. Rauf A., Imran M., Khan I.A., Ur-Rehman M., Gilani S.A., Mehmood Z., Mubarak M.S. Anticancer potential of quercetin: A comprehensive review. *Phytother Res*. 2018 Nov; 32 (11): 2109–2130. doi: 10.1002/ptr.6155.
4. Bishayee A. Cancer prevention and treatment with resveratrol: from rodent studies to clinical trials. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2009 May; 2 (5): 409–18. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-08-0160.
5. Whittsett T.G.Jr., Lamartiniere C.A. Genistein and resveratrol: mammary cancer chemoprevention and mechanisms of action in the rat. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006; 6 (12): 1699–706. doi: 10.1586/14737140.6.12.1699.
6. Barnes S. Effect of genistein on in vitro and in vivo models of cancer. *J Nutr*. 1995 Mar; 125 (3 Suppl): 777S783S. doi: 10.1093/jn/125.3_Suppl.777S.
7. Kiskova T., Ekmekcioglu C., Garajova M., Orendas P., Bojkova B., Bobrov N., Jager W., Kassayova M., Thalhammer T. A combination of resveratrol and melatonin exerts chemopreventive effects in N-methyl-N-nitrosourea-induced rat mammary carcinogenesis. *Eur J Cancer Prev*. 2012 Mar; 21 (2): 163–70. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32834c9c0f.
8. Fantini M., Benvenuto M., Masuelli L., Frajese G.V., Tresoldi I., Modesti A., Bei R. In vitro and in vivo antitumoral effects of combinations of polyphenols, or polyphenols and anticancer drugs: perspectives on cancer treatment. *Int J Mol Sci*. 2015 Apr 24; 16 (5): 9236–82. doi: 10.3390/ijms16059236.
9. Jantan I., Ahmad W., Bukhari S.N. Plant-derived immunomodulators: an insight on their preclinical evaluation and clinical trials. *Front Plant Sci*. 2015 Aug 25; 6: 655. doi: 10.3389/fpls.2015.00655.
10. Britton R.G., Kovoov C., Brown K. Direct molecular targets of resveratrol: identifying key interactions to unlock complex mechanisms. *Ann NY Acad Sci*. 2015 Aug; 1348 (1): 124–33. doi: 10.1111/nyas.12796.
11. Nagaraju G.P., Zafar S.F., El-Rayes B.F. Pleiotropic effects of genistein in metabolic, inflammatory, and malignant diseases. *Nutr Rev*. 2013 Aug; 71 (8): 562–72. doi: 10.1111/nure.12044.
12. Chirumbolo S. Quercetin in cancer prevention and therapy. *Integr Cancer Ther*. 2013 Mar; 12 (2): 97–102. doi: 10.1177/1534735412448215.

13. Kanakis C.D., Tarantilis P.A., Polissiou M.G., Diamantoglou S., Tajmir-Riahi H.A. DNA interaction with naturally occurring antioxidant flavonoids quercetin, kaempferol, and delphinidin. *J Biomol Struct Dyn*. 2005; 22 (6): 719–24. doi: 10.1080/07391102.2005.10507038.
14. Zhang S., Sun X., Jing Z., Qu F. Spectroscopic analysis on the resveratrol-DNA binding interactions at physiological pH. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2011 Nov; 82 (1): 213–6. doi: 10.1016/j.saa.2011.07.037.
15. Li H., Yu Y.Y., Hu X., Cao S.W. Research on the interactions between genistein and its glucosides with DNA. *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi*. 2008 Aug; 28 (8): 1905–9.
16. Lippfert J., Klijnhout S., Dekker N.H. Torsional sensing of small-molecule binding using magnetic tweezers. *Nucleic Acids Res*. 2010 Nov; 38 (20): 7122–32. doi: 10.1093/nar/gkq598.
17. Leonova K., Safina A., Neshor E., Sandlesh P., Pratt R., Burkhart C., Lipchick B., Gitlin I., Frangou C., Koman I., Wang J., Kirsanov K., Yakubovskaya M.G., Gudkov A.V., Gurova K. TRAIN (Transcription of Repeats Activates Interferon) in response to chromatin destabilization induced by small molecules in mammalian cells. *Elife*. 2018 Feb 5; 7. pii: e30842. doi: 10.7554/eLife.30842.
18. Safina A., Cheney P., Pal M., Brodsky L., Ivanov A., Kirsanov K., Lesovaya E., Naberezhnov D., Neshor E., Koman I., Wang D., Wang J., Yakubovskaya M., Winkler D., Gurova K. FACT is a sensor of DNA torsional stress in eukaryotic cells. *Nucleic Acids Res*. 2017 Feb 28; 45 (4): 1925–45. doi: 10.1093/nar/gkw1366.
19. Kirsanov K.I., Kotova E., Makhov P., Golovine K., Lesovaya E.A., Kolenko V.M., Yakubovskaya M.G., Tulin A.V. Minor groove binding ligands disrupt PARP-1 activation pathways. *Oncotarget*. 2014; 5 (2): 428–37. doi: 10.18632/oncotarget.1742.
20. Izquierdo-Bouldstridge A., Bustillos A., Bonet-Costa C., Aribau-Miralbes P., Garcia-Gomis D., Dabad M., Esteve-Codina A., Pascual-Reguant L., Peiro S., Esteller M., Murtha M., Millan-Arino L., Jordan A. Histone H1 depletion triggers an interferon response in cancer cells via activation of heterochromatic repeats. *Nucleic Acids Res*. 2017; 45 (20): 11622–42. doi: 10.1093/nar/gkx746.
21. Yang Z., Meng Q., Zhao Y., Han R., Huang S., Li M., Wu X., Cai W., Wang H. Resveratrol Promoted Interferon- α -Induced Growth Inhibition and Apoptosis of SMMC7721 Cells by Activating the SIRT/STAT1. *J Interferon Cytokine Res*. 2018 Jun; 38 (6): 261–271. doi: 10.1089/jir.2017.0130.
22. Igbe I., Shen X.F., Jiao W., Qiang Z., Deng T., Li S., Liu W.L., Liu H.W., Zhang G.L., Wang F. Dietary quercetin potentiates the anti-proliferative effect of interferon- α in hepatocellular carcinoma cells

through activation of JAK/STAT pathway signaling by inhibition of SHP2 phosphatase. *Oncotarget*. 2017 Nov 20; 8 (69): 113734–748. doi: 10.18632/oncotarget.22556.

23. Zhao L.J., He S.F., Liu Y., Zhao P., Bian Z.Q., Qi Z.T. Inhibition of STAT Pathway Impairs Anti-Hepatitis C Virus Effect of Interferon Alpha. *Cell Physiol Biochem*. 2016; 40 (1–2): 77–90. doi: 10.1159/000452526.

Поступила/Received 9.11.18
Принята в печать/Accepted 23.11.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Власова Ольга Александровна, младший научный сотрудник отдела химического канцерогенеза, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: olya_vlasov@mail.ru.

Борунова Анна Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии опухолей, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: borunova_a@yandex.ru.

Сафина Альфия, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биологии клеточного стресса онкологического центра Розвел Парк (Баффало, США). E-mail: alfiya.safina@roswellpark.org.

Сметанина Инна Васильевна, лаборант-исследователь отдела химического канцерогенеза, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: innasmet@yandex.ru.

Лесовая Екатерина Андреевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела химического канцерогенеза, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: lesovenok@yandex.ru. SPIN-код: 7593-2167. Researcher ID (WOS): J-7790-2015. Author ID (Scopus): 583044. ORCID: 0000-0002-1967-9637.

Белицкий Геннадий Альтерович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела химического канцерогенеза, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: belitsga@mail.ru. SPIN-код: 4037-0033. Researcher ID (WOS): L-3062-2015. Author ID (Scopus): 107231.

Заботина Татьяна Николаевна, доктор биологических наук, заведующая централизованным клинико-лабораторным отделом, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: tatzabotina@yandex.ru.

Гурова Катерина, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией биологии клеточного стресса онкологического центра Розвел Парк (Баффало, США). E-mail: katerina.gurova@roswellpark.org.

Кирсанов Кирилл Игоревич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией канцерогенных веществ отдела химического канцерогенеза, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: kkirsanov85@yandex.ru. SPIN-код: 7329-7263. Researcher ID (WOS): L-3062-2015. Author ID (Scopus): 184421. ORCID: 0000-0002-8599-6833.

Якубовская Марианна Геннадиевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом химического канцерогенеза, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: mgyakubovskaya@mail.ru. SPIN-код: 6858-3880. Researcher ID (WOS): R-6984-2016. Author ID (Scopus): 583045. ORCID: 0000-0002-9710-8178.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект 17-15-01526).

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Olga A. Vlasova, Junior Researcher, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin NMRCO (Moscow, Russia). E-mail: olya_vlasov@mail.ru.

Anna A. Borunova, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Immunology, N.N. Blokhin NMRCO (Moscow, Russia). E-mail: borunova_a@yandex.ru

Alfiya Safina, PhD, Research Fellow, Laboratory of Cell Stress Biology, Roswell Park Cancer Center (Moscow, Russia). E-mail: alfiya.safina@roswellpark.org.

Inna V. Smetanina, Laboratory Assistant, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin NMRCO (Moscow, Russia). E-mail: innasmet@yandex.ru.

Ekaterina A. Lesovaya, PhD, Senior Researcher, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin NMRCO (Moscow, Russia). E-mail: lesovenok@yandex.ru.

Gennady A. Belitsky, MD, PhD, DSc, Professor, Leading researcher, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin NMRCO (Moscow, Russia). E-mail: belitsga@mail.ru.

Tatiana N. Zabolotina, PhD, DSc, Head of Clinical-laboratory Department, N.N. Blokhin NMRCO (Moscow, Russia). E-mail: tatzabolotina@yandex.ru.

Katerina Gurova, PhD, Head of the Laboratory of Cell Stress Biology, Roswell Park Cancer Center (Moscow, Russia). E-mail: katerina.gurova@roswellpark.org.

Kirill I. Kirsanov, PhD, Head of Laboratory of Chemical Carcinogens, N.N. Blokhin NMRCO (Moscow, Russia). E-mail: kkirsanov85@yandex.ru.

Marianna G. Yakubovskaya, MD, PhD, DSc, Head of Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin NMRCO (Moscow, Russia). E-mail: mgyakubovskaya@mail.ru.

Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation (project 17-15-01526).

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.