

## ПАРАДОКС ПЕТО: ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ

А.М. Перцев, Н.М. Федоров

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Тюмень, Россия

### OVERVIEW OF PETO PARADOX INVESTIGATIONS

А.М. Pertcev, N.M. Fedorov

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Сведения об авторах:

Перцев Артём Михайлович (SPIN-код: 6074-3439; ResearcherID: ABK-2135-2022; ORCID iD: 0000-0003-4615-4681). Место учёбы: ординатор 2 года кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Электронная почта: artemispercev@yandex.ru

Фёдоров Николай Михайлович – к.м.н., доцент (SPIN-код: 5124-4964; ORCID iD: 0000-0003-1833-1687). Место работы и должность: профессор кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Электронная почта: fnm1948@mail.ru

В статье обсуждается парадокс Пето. На основе анализа данных литературы приводятся частные и общие решения. Также рассматривается критика самого подхода к парадоксу Пето, как к вопросу, который поставлен перед учёными.

*Ключевые слова:* онкология, парадокс Пето, канцерогенез, бремя мутаций

Парадокс Пето, названный в честь английского статистика и эпидемиолога Ричарда Пето обозначает наблюдаемый факт, что частота рака не зависит от количества клеток в организме. Например, заболеваемость раком у человека выше, чем у китов несмотря на то, что у китов больше клеток, чем у человека. Если предположить, что вероятность развития из клетки рака одинакова для всех клеток, то можно было бы ожидать, что чем больше клеток в организме, тем выше вероятность рака.

Ричард Пето сформулировал парадокс в 1977 году. В обзоре модели многостадийного рака Пето заметил, что люди намного меньше подвержены раку, чем мыши: у человека клеток в 1000 раз больше, чем у мыши, и живём мы в среднем в 30 раз дольше, чем мыши. Для двух одинаковых организмов, один из которых в 30 больше другого, такая разница давала бы в  $30^4$ – $30^6$  (примерно от миллиона до миллиарда) раз более высокий риск карциномы. Однако в реальности вероятность развития карциномы у мыши и у человека совершенно иная [1-2].

И действительно, в 2022 году Винце и соавт. провели анализ более 100000 животных из 191 различных видов в зоопарках, который показал, что основная предпосылка

работы, проведённой на мышах и людях, в более общем плане применима к этому широкому кругу видов: заболеваемость раком действительно не зависит от размера тела и ожидаемой продолжительности жизни [3].

Более того, исследования на животных в зоопарке предоставили важную информацию о причинно-следственной связи рака: смертность от рака была явно связана с питанием, поскольку у плотоядных животных была самая высокая смертность от рака среди всех исследованных видов. Эти данные имеют важные последствия из-за эпидемиологической связи потребления мяса и диеты с высоким содержанием жиров с заболеваемостью раком в человеческих популяциях [4].

*Цель этого обзора* – обобщить данные исследований по данному вопросу.

Парадокс Пето поднимает вопрос о механизмах устойчивости организмов к раку. Появляются всё новые исследования в фундаментальной онкологии, которые дают всё больше ответов об этих механизмах. Понимание различий в канцерогенезе различных видов способствует смещению онкологии в более профилактическое русло.

*Материалы и методы*

Для обзора используются данные исследований из баз PubMed и Google Scholar.

### *Парадокс Пето и гипотезы Пето*

Рак – это многоступенчатый процесс, в котором набор мутаций необходим как для инициации, так и для злокачественного прогрессирования. Учитывая, что каждое клеточное деление несёт в себе риск возникновения мутаций, организмы с большими телами (состоящими из большого количества клеток) и увеличенной продолжительностью жизни (с более длительным временем накопления мутаций) должны быть более склонны к развитию рака. Тем не менее, хотя текущие данные свидетельствуют о том, что больший размер тела и продолжительная продолжительность жизни приводят к увеличению риска развития рака внутри вида, эта взаимосвязь может отсутствовать у таксонов.

Хотя это парадоксальное соотношение важно для понимания, оно основывается на нескольких чрезмерно упрощённых предположениях (далее определяемых как гипотезы Пето):

1. Количество делящихся клеток в организме строго пропорционально его размеру.
2. Каждая делящаяся клетка имеет одинаковый риск мутации.
3. Накопление мутаций вызывают превращение нормальных клеток в злокачественные.

Исследуя данные гипотезы, как правило, и изучается парадокс Пето.

#### *Частные решения парадокса Пето*

В обзоре 2003 года был предложен ряд гипотез, которые разрешают парадокс [5].

Во-первых, частота соматических мутаций может изменяться обратно пропорционально размеру тела. Например, отбор может способствовать более эффективным механизмам репарации ДНК в крупных организмах, тем самым предотвращая раннюю злокачественную неоплазию.

Во-вторых, канцерогенные мутации могут быть более выгодными для клеток меньших, а не больших хозяев. Например, клетки более крупных хозяев могут быть менее чувствительны к мутациям, которые у более мелких организмов вызывают пролиферацию клеток в предраковых поражениях.

В-третьих, отбор может способствовать более избыточным противоопухолевым механизмам, таким как гены-супрессоры опухолей, в геномах более крупных организмов.

Разберём их по очереди.

### *Частота соматических мутаций*

В 2022 году было проведено полногеномное секвенирование 208 кишечных крипт в попытке выявить различия в бремени мутаций или мутационных процессах у 56 отдельных животных из 16 видов млекопитающих видов с широко различающимися характеристиками размера тела, продолжительности жизни и риска развития рака. Крипты клонируются из отдельных стволовых клеток и накапливают мутации с возрастом, обеспечивая идеальный сценарий для межвидовых сравнений [6].

Исследование показало, например, что частота соматических мутаций на геном в год в нормальном кишечнике мыши составила 796, но эквивалентная цифра для людей составила 47. Однако, поскольку люди живут примерно в 30 раз дольше, чем мыши, мутационная разница в конце жизни между этими двумя видами была всего лишь примерно в три раза. Интересно, что изменение частоты мутаций обратно пропорционально коррелировало с продолжительностью жизни, но незначительно с массой тела, что позволяет предположить, что у животных с очень большой массой тела и, соответственно, большим количеством клеток, подверженных риску трансформации, должны были развиваться особые биологические механизмы, которые контролируют мутации и предотвращают появление опухолей.

Тогда как же связаны устойчивость к раку и размеры тела? Это мы разберем чуть позднее.

#### *Воздействие канцерогенных мутаций на организмы разных размеров*

Заболееваемость раком может быть снижена за счёт уменьшения избирательного преимущества (на уровне конкурирующих клеточных линий) способствующих соматических мутаций. Например, если локус опухолевого супрессора является неполностью рецессивным на клеточном уровне (то есть он гаплонедостаточен), то нокаут одного аллеля может позволить клетке пролиферировать и, таким образом, увеличить вероятность появления двойного мутанта (или снизить время ожидания, пока это не произойдет). Следовательно, отбор на индивидуальном уровне будет благоприятствовать генотипам, в которых селективное преимущество

первой мутации снижено (или даже превращено в недостаток) [5].

*Развитие у крупных организмов избыточных механизмов защиты.*

Некоторые крупные виды позвоночных имеют многочисленные копии генов-супрессоров опухолей [7-8], например, слон (*Loxodonta africana*), который имеет двенадцать ортологов человеческого гена p53, ключевого супрессора опухолей, фундаментального для целостности всего генома.

Эксперименты показали, что клетки слонов, подвергшиеся воздействию ионизирующего излучения, ведут себя так, как и следовало ожидать от всех этих копий TP53 – они с гораздо большей вероятностью включают апоптотический путь и, следовательно, разрушают клетки, а не накапливают канцерогенные мутации [9].

В идеале, сравнительные исследования могли бы выделить потенциальные мишени, где генетические механизмы, лежащие в основе подавления рака у одного вида, могут быть перенесены на другой с клиническими последствиями. Например, было обнаружено, что генетическое изменение мышей с целью сверхэкспрессии формы белка TP53 придало им фенотип, подавляющий рак; однако у этих мышей также был обнаружен фенотип преждевременного старения [10].

Удивительно, но в другом исследовании были созданы мыши "super p53", которые содержали дополнительные копии гена TP53, похожие на геном слона, под их нормальными промоторами, и у этих мышей была обнаружена усиленная реакция на повреждение ДНК и подавление рака без эффекта старения [11].

Вероятно, в природе существует множество решений парадокса Пето, потому что большие размеры тела эволюционировали независимо много раз на протяжении всей истории жизни. Мы знаем, например, что у китов не развились дополнительные копии TP53, как у слонов [12].

Некоторые исключительно долгоживущие грызуны, такие как голые землекопы и слепые землекопы, известны очень низким уровнем заболеваемости раком. В случае с голыми землекопами (по-видимому, это связано с формой гиалуроновой кислоты и сверхчувствительным путём подавления

опухолей CDKN2A, который подавляет пролиферацию клеток голого землекопа [13-14]).

Слепые землекопы (*Spalax judaei* и *Spalax golani*) имеют другой механизм подавления рака. Чрезмерная пролиферация клеток слепого землекопа вызывает массовую некротическую гибель клеток, которая разрушает как пролиферирующие клетки, так и их соседей [15].

Однако это все частные явления, не отвечающие на вопрос о связи размера и заболеваемости раком.

*Три новых решения*

К этим трём возможным причинам John D. Nagy добавил ещё три [16].

Во-первых, возможно существует слабая корреляция между заболеваемостью раком и размером тела, но отмеченные выше механизмы вариации доминируют в схеме. И действительно, такая корреляция существует, но на внутривидовом уровне. Как говорилось ранее, больший размер тела внутри вида ассоциирован с большей частотой рака [17]. Или, например, исследования эквадорских популяций человеческих карликов показали только одну несмертельную злокачественную опухоль и ни одного случая диабета за 22 года мониторинга [18]. Поскольку генетический анализ эквадорских субъектов выявил мутацию в гене рецептора гормона роста, приводящую к серьёзному дефициту рецептора гормона роста (GHR) и IGF-I, было высказано предположение, что пониженная экспрессия специфических для роста генов защищает от рака и способствует продлению жизни.

Лучше внутривидовые отличия в заболеваемости раком исследованы у собак, у которых различия в размерах имеют значительную амплитуду. Так крупные породы собак демонстрируют более высокую частоту остеосарком и других канцерогенных мутаций [19].

Во-вторых, возможно заболеваемость раком на самом деле сильно зависит от размера тела и продолжительности жизни, но наше общее незнание эпидемиологии рака скрывает закономерность.

И наконец, возможно смертность от рака отрицательно коррелирует с размером тела и продолжительностью жизни. Например, злокачественная неоплазия у крупных организмов может иметь тенденцию к самопроиз-

вольному разрешению или оставаться сублетальным хроническим заболеванием, тогда как опухоль такого же размера убила бы меньшего хозяина. Если бы это было правдой, то парадокс Пето был бы пустым парадоксом – рак есть, но мы не замечаем. Похожее явление рассматривается в теории гиперопухолей.

Первые данные о возможности появления гиперопухоли появились в математической модели рака в 2004 году [20].

Согласно ей, так как популяция опухолевых клеток развивается по эволюционным принципам, со временем в ней должны возникнуть «пассажиры», которые тратят больше ресурсов на размножение и развитие, и меньше на производство ангиогенных сигналов, питаясь плодами трудов других клеток. Данное поведение может приводить к тому, что размеры опухолей будут саморегулироваться в пределе, при котором опухоль не будет способна привести к смерти организма, так называемый сублетальный размер.

Предполагается, что естественный отбор, действующий на конкурирующие фенотипы среди популяции раковых клеток, будет склоняться в пользу агрессивных «пассажиров», которые затем вырастают в виде опухоли на своей родительской опухоли, создавая гиперопухоль, которая повреждает или разрушает исходное новообразование. У более крупных организмов опухолям требуется больше времени, чтобы достичь смертельного размера, поэтому у гиперопухолей больше времени для развития. Таким образом, у крупных организмов рак может быть более распространённым и менее смертельным.

В статье 2007 года John D. Nagy иллюстрирует эту гипотезу *in silico* [16]. Результаты модели предсказывают, что злокачественные новообразования у более крупных организмов должны быть непропорционально некротическими, агрессивными и васкуляризованными, чем летальные опухоли у мелких млекопитающих.

В ходе исследований *in silico* в подавляющем большинстве симуляций гиперопухоли удерживали опухоли до сублетального размера в течение многих лет. Лишь небольшая часть смоделированных опухолей проявилась бы как клиническое заболевание у людей, причём вес большинства из них никогда не превышал 10-100 г. Модели роста

обычно включали ранние периоды быстрых эволюционных изменений, ведущих к более стабильной гистологии, перемежающиеся случайными, самоограничивающимися инвазиями. Смертность при моделировании отрицательно коррелирует с массой тела. Кроме того, опухолям требуется больше времени, чтобы достичь смертельного размера у более крупных организмов, но, в то же время смертельные опухоли у более крупных организмов растут намного быстрее, чем у мелких животных. В сочетании с высокими темпами роста смертельно опасные опухоли у более крупных организмов также более сильно васкуляризованы.

Гипотеза гиперопухолей не учитывает влияние метастазирования на смертность. Эволюционно метастазирование можно рассматривать как адаптацию, позволяющую избежать конкуренции за ресурсы внутри растущей опухоли. Если ишемия становится выраженной в опухоли из-за гипертумороза или какого-либо другого механизма, тогда можно ожидать, что отбор будет благоприятствовать метастатическому фенотипу. Следовательно, можно было бы предсказать более высокую метастатическую нагрузку у более крупных млекопитающих, таких как усатые киты, по сравнению с людьми. Однако результаты моделирования показывают, что гипертумороз также может сдерживать большинство этих метастатических опухолей. В конечном итоге, однако, основная движущая сила эволюционной динамики переклочится с конкуренции между клетками на конкуренцию между опухолями. Поэтому более подробное понимание закономерностей метастазирования у млекопитающих различных размеров представляло бы большой интерес.

*Размер клеток, размер организма и клеточный метаболизм*

Согласно одной из гипотез Пето количество клеток в организме прямо пропорционально его размеру. Но исследования показывают, что с увеличением размеров организма увеличивается и размер клеток [21].

Например, площадь эритроцитов сильно коррелирует со скорректированной на массу тела скоростью основного метаболизма, как у птиц, так и у млекопитающих. Фактически, размер клеток, количество клеток и клеточный / организменный метаболизм совместно

регулируются общими сигнальными путями, такими как PI3K / Akt / mTOR, Мус или Hippo-YAP [22, 23]. По сути, изменение размера клеток – это динамическая система, связывающая рост клеток и скорость их деления. Увеличение числа делений мелких клеток (например, стволовых клеток) может просто привести к увеличению заболеваемости раком из-за ошибок в копировании ДНК при каждом размножении одной клетки [24].

Также размер клеток является одним из факторов, определяющих скорость клеточного метаболизма и затраты на поддержание мембранных градиентов. В соответствии с гипотезой клеточного метаболизма [25], меньшие клетки поддерживают более высокие скорости метаболизма из-за большего отношения поверхности клетки к объёму. Постулируемое увеличение скорости клеточного метаболизма обычно связано с более высокой продукцией активных форм кислорода, что напрямую влияет на вероятность возникновения опухоли [26].

Однако появляющиеся данные свидетельствуют о том, что отрицательная связь между размером клетки и скоростью метаболизма не является общим правилом, и можно легко найти исключения. Например, размер клеток сам по себе может быть фактором, ограничивающим скорость клеточного метаболизма, особенно в специализированных клетках (таких как гепатоциты), участвующих во множестве одновременных метаболических процессов.

В статье 2022 года [21] сравнивались характеристики крыс из искусственно отобранных линий с высоким и низким BMR – базовым уровнем метаболизма. Крысы с высоким BMR показали ослабление иммунного ответа [27], усиление окислительного повреждения [28], усиление накопления тяжёлых металлов [29], увеличение заболеваемости колоректальным раком.

И наоборот, гепатоциты, клетки проксимальных канальцев почек и энтероциты двенадцатиперстной кишки, были значительно меньшего размера, а эритроциты и клетки эпителия кожи значительно крупнее у индивидуумов, характеризующихся низким уровнем расхода энергии.

*Мутационно-ориентированный подход*

Возможно, парадокса вообще нет. Возможно, заболеваемость раком сильно зависит

от размера тела и продолжительности жизни, но наше общее незнание эпидемиологии рака скрывает закономерность.

Третья гипотеза Пето говорит о том, что накопление мутаций вызывают превращение нормальных клеток в злокачественные.

Армитидж и Долл в 1954 г. опубликовали подробное исследование заболеваемости раком у людей, сделав вывод, что показатель увеличивается пропорционально 6-й степени возраста [30]. В 1975 году Пето провёл исследование на мышах, в ходе которого мышей многократно обрабатывали мутагеном (бензпиреном) в течение многих месяцев, показав, что уровень заболеваемости раком увеличился в зависимости от продолжительности воздействия канцерогена [2].

Эти данные широко интерпретировались как подтверждающие модель рака Армитиджа-Долла, как у мышей, так и у людей, как вызванного последовательными стадиями примерно из 4-6 мутаций из-за многократного длительного воздействия агентов, повреждающих ДНК. Проблема с этим выводом заключается в том, что исследования рака у мышей несколько десятилетий назад показали, что ограничивающим скорость этапом в развитии рака не является простое накопление мутаций в генах-драйверах рака.

Используя модель многоступенчатого канцерогенеза на коже мыши, было показано, что развитие рака происходит в две определённые стадии, завершаемые однократным введением низких доз “инициатора” (каменноугольной смолы), за которым через 1-2 недели следует повторное воздействие фактором, не канцерогенным, но способствующим раздражению (промотором – кротонным маслом) [31, 32].

На первый взгляд, эти данные о мышах приводят к выводу, что одной мутации достаточно, когда за ней следует ранение или воздействие промотора, для развития предраковых опухолей, хотя, очевидно, требуются дополнительные геномные события, даже на мышинных моделях, для прогрессирования до полной злокачественности. Однако это, по-видимому, противоречит огромному количеству данных о последовательности, демонстрирующих наличие сотен повторяющихся предполагаемых мутаций-драйверов в опухолях человека, а также химически индуцированных опухолях мыши [33-35].

Итак, сколько мутаций действительно необходимо для развития рака у мыши или человека? Модель инициации и клонального отбора явно не согласуется с эпидемиологией человека, рассмотренной выше, предполагающей, что заболеваемость увеличивается пропорционально 6-й степени возраста и, следовательно, включает в себя несколько стадий, каждая из которых требует своих причинных генетических или биохимических изменений. Одновременно с этим исследования показывают, что клетки могут сохранять нормальный фенотип, имея значительное количество мутаций.

Так, исследования модели Беренблума и Моттрама были воспроизведены в 1970-х и 1980-х годах с использованием специфических канцерогенов в качестве инициаторов, таких как диметилбензантрацен (DMBA), и промоторов (например, активный фактор в кротоновом масле: 12-О-тетрадеканойлфорбол-13-ацетат, или ТРА) [36, 37]

Было проведено полногеномное секвенирование карцином кожи, вызванных стандартным протоколом, в котором промотирование происходит через 2 недели после инициации, и отложенным протоколом, с промоцией клеток, которые были инициированы 6-12 месяцами ранее. Результаты показали, что отложенные инициированные клетки имели те же мутации, вызывающие рак, мутационные сигнатуры DMBA и диапазон общего

мутационного бремени, что и те, которые были повышены вскоре после инициации. Некоторые карциномы из протокола “delay” имели 40000-50000 мутаций, несущих сигнатуру DMBA.

Другими словами, клетки, несущие тысячи мутаций по всему геному, которые были вызваны одним воздействием канцерогена, в том числе высокоонкогенные мутации Ras сохранялись неизменными в течение продолжительного периода жизни мыши, не удаляясь путём апоптоза или иммунного очищения, но также и без образования каких-либо опухолей или других очевидных патологических изменений в ткани.

Наши мысли о том, сколько реальных мутаций, приводящих к раку, необходимы для развития опухоли, могут потребовать переоценки в свете доказательств, свидетельствующих о том, что нормальные клетки и ткани имеют много мутаций, связанных с раком, но не обнаруживают патологии, связанной с раком. Некоторые недавно опубликованные исследования на других мышинных моделях канцероген-индуцированных, генетически инициированных или спонтанно возникающих опухолей у мышей начали проливать свет на эти вопросы и, кроме того, стимулировали возобновление интереса к промоции как к критически важному шагу в развитии рака у человека.

#### Литература:

1. Peto R., Hiatt N.H., Watson J.D., et al. *Origins of human cancer*. 1977; 3: 1403.
2. Peto R., Roe F.J., Lee P.N., et al. Cancer and ageing in mice and men. *Br J Cancer*. 1975; 32: 411-426.
3. Vincze O., Colchero F., Lemaître J.F., et al. Cancer risk across mammals. *Nature*. 2022; 601 (7892): 263-267.
4. Martincorena I., Roshan A., Gerstung M., et al. Tumor evolution. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. *Science*. 2015; 348 (6237): 880-886.
5. Leroi A.M., Koufopanou V., Burt A. Cancer selection. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3 (3): 226-231.
6. Cagan A., Baez-Ortega A., Brzozowska N., et al. Somatic mutation rates scale with lifespan across mammals. *Nature*. 2022; 604 (7906): 517-524.
7. Nunney L. Lineage selection and the evolution of multistage carcinogenesis. *Proc Biol Sci*. 1999; 266: 493-498.
8. Abegglen L.M., Caulin A.F., Chan A., et al. Potential Mechanisms for Cancer Resistance in Elephants and Comparative Cellular Response to DNA Damage in Humans. *JAMA*. 2015; 314 (17): 1850-1860.
9. Sulak M., Fong L., Mika K., et al. TP53 copy number expansion is associated with the evolution of increased body size and an enhanced DNA damage response in elephants. *Elife*. 2016; 5: e11994.
10. Tyner S.D., Venkatachalam S., Choi J., et al. p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes. *Nature*. 2002; 415 (6867): 45-53.
11. Garcia-Cao I., Garcia-Cao M., Martín-Caballero J., et al. "Super p53" mice exhibit enhanced DNA damage response, are tumor resistant and age normally. *EMBO J*. 2002; 21 (22): 6225-6235.
12. Tollis M., Boddy A.M., Maley C.C. Peto's Paradox: how has evolution solved the problem of cancer prevention? *BMC Biol*. 2017; 15 (1): 60.
13. Seluanov A., Hine C., Azpurua J., et al. Hypersensitivity to contact inhibition provides a clue to cancer resistance of naked mole-rat. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106 (46): 19352-19357.
14. Tian X., Azpurua J., Hine C., et al. High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat. *Nature*. 2013; 499 (7458): 346-349.
15. Gorbunova V., Hine C., Tian X., et al. Cancer resistance in the blind mole rat is mediated by concerted necrotic cell death mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109 (47): 19392-19396.
16. Nagy J.D., Victor E.M., Cropper J.H. Why don't all whales have cancer? A novel hypothesis resolving Peto's paradox. *Integr Comp Biol*. 2007; 47 (2): 317-328.

17. Gunnell D.J., Smith G.D., Holly J.M., Frankel S. Leg length and risk of cancer in the Boyd Orr cohort. *BMJ*. 1998; 317 (7169): 1350-1351.
18. Guevara-Aguirre J., Balasubramanian P., Guevara-Aguirre M., et al. Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans. *Sci Transl Med*. 2011; 3 (70): 70ra13.
19. Dobson J.M. Breed-predispositions to cancer in pedigree dogs. *ISRN Vet Sci*. 2013; 2013: 941275.
20. Nagy J.D. Competition and natural selection in a mathematical model of cancer. *Bull Math Biol*. 2004; 66 (4): 663-687.
21. Maciak S. Cell size, body size and Peto's paradox. *BMC EcolEvol*. 2022; 22 (1): 142.
22. Li Q., Rycak K., Chen X., et al. Cancer stem cells and cell size: A causal link? *Semin Cancer Biol*. 2015; 35: 191-199.
23. Maciak S., Sawicka D., Sadowska A., et al. Low basal metabolic rate as a risk factor for development of insulin resistance and type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020; 8(1): e001381.
24. Tomasetti C., Vogelstein B. Musings on the theory that variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of divisions of normal stem cells. *Science*. 2015; 347: 78–81.
25. Kozłowski J., Konarzewski M., Gawelczyk A.T. Cell size as a link between noncoding DNA and metabolic rate scaling. *PNAS*. 2003; 24: 14080–14085.
26. Maciak S., Michalak P. Cell size and cancer: a new solution to Peto's paradox? *Evol Appl*. 2015; 8: 2–8.
27. Książek A., Konarzewski M. Effect of dietary restriction on immune response of laboratory mice divergently selected for basal metabolic rate. *Physiol Biochem Zool*. 2012; 1: 51–61.
28. Sadowska J., Gębczyński A.K., Konarzewski M. Metabolic risk factors in mice divergently selected for BMR fed high fat and high carb diets. *PLoS ONE*. 2017; 12 (2): e0172892.
29. Maciak S., Włostowski T., Salińska A., et al. Tissue cadmium accumulation is associated with basal metabolic rate in mice. *Biol Trace Elem Res*. 2011; 144: 944–950.
30. Armitage P., Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *Br J Cancer*. 1954; 8: 1–12.
31. Berenblum I. The cocarcinogenic action of croton resin. *Cancer Res*. 1941; 1: 44.
32. Mottram J.C. A developing factor in experimental blastogenesis. *J Path Bact*. 1944; 56: 181.
33. Martínez-Jiménez F., Muiños F., Sentís I., et al. A compendium of mutational cancer driver genes. *Nat Rev Cancer*. 2020; 20 (10): 555-572.
34. Martincorena I., Raine K.M., Gerstung M., et al. Universal patterns of selection in cancer and somatic tissues. *Cell*. 2018; 173 (7): 1823.
35. Westcott P.M., Halliwill K.D., To M.D., et al. The mutational landscapes of genetic and chemical models of Kras-driven lung cancer. *Nature*. 2015; 517 (7535): 489-492.
36. Goertler K., Loehrke H. Diaplacental carcinogenesis: initiation with the carcinogens dimethylbenzanthracene (DMBA) and urethane during fetal life and postnatal promotion with the phorbol ester TPA in a modified 2-stage Berenblum/Mottram experiment. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1976; 372 (1): 29-38.
37. Loehrke H., Schweizer J., Dederer E., et al. On the persistence of tumor initiation in two-stage carcinogenesis on mouse skin. *Carcinogenesis*. 1983; 4 (6): 771-775.

## OVERVIEW OF PETO PARADOX INVESTIGATIONS

A.M. Pertcev, N.M. Fedorov

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

### Abstract:

The article reviews particular and general solutions of the Peto paradox. Criticism of the approach to the Peto paradox itself is also considered, as to the question posed to scientists.

**Keywords:** cancer, Peto paradox, cancerogenesis, mutation burden

### Вклад авторов:

A.M. Перцев: поиск публикаций по теме исследования, написание текста рукописи;

N.M. Федоров: написание и редактирование текста рукописи.

### Authors' contributions:

A.M. Pertcev: search for publications on the research topic, writing the text of the manuscript;

N.M. Fedorov: writing and editing the text of the manuscript.

**Финансирование:** Данное исследование не имело финансовой поддержки.

**Financing:** The study was performed without external funding.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Статья поступила / Article received: 03.03.2023. Принята к публикации / Accepted for publication: 23.03.2023.

Для цитирования: Перцев А.М., Федоров Н.М. Парадокс Пето: обзор исследований. *Академический журнал Западной Сибири*. 2023; 19 (2): 49-55. DOI: 10.32878/sibir.23-19-02(99)-49-55

For citation: Pertcev A.M., Fedorov N.M. Overview of Peto paradox investigations. *Academic Journal of West Siberia*. 2023; 19 (2): 49-55. (In Russ) DOI: 10.32878/sibir.23-19-02(99)-49-55