

*В.Н. Анисимов, И.А. Виноградова¹, А.В. Букалев¹, М.Ф.Борисенков², И.Г. Попович,
М.А. Забежинский, А.В. Панченко, М.Л. Тындык, М.Н. Юрова*

СВЕТОВОЙ ДЕСИНХРОНОЗ И РИСК ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ЧЕЛОВЕКА: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург;

¹Петрозаводский государственный университет;

²Институт физиологии Коми научного центра УрО РАН, Сыктывкар

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований повышена среди жителей высоких широт Земли. Этот градиент отмечен как в масштабах всей планеты, так и в масштабах Европейской части России. Среди населения, проживающего вблизи западной границы третьего часового пояса, отмечена более высокая частота выявления опухолей молочной железы, головного и спинного мозга и повышенная смертность от злокачественных новообразований молочной железы, тела матки, предстательной железы, головного и спинного мозга. Установлено, что сменная работа, трансмеридианные перелеты и бессонница увеличивают риск рака молочной железы, толстой кишки и предстательной железы, тогда как световая депривация оказывает противоположный эффект.

На основании ограниченных доказательств канцерогенности для человека сменной работы, включающей ночную работу, и достаточных доказательств канцерогенности света в течение ночного периода суток (биологической ночи) у экспериментальных животных, рабочая группа Международного агентства по изучению рака (МАИР) в 2007 г. пришла к заключению, что сменная работа, приводящая к нарушению циркадианных ритмов, возможно канцерогенна для человека (группа 2А) [60,72]. За прошедшие пять лет появились новые данные, полученные как в экспериментах на животных, так и в эпидемиологических наблюдениях, представивших дополнительные доказательства канцерогенной опасности светового десинхроноза. В настоящей работе рассмотрено современное состояние проблемы по отношению к человеку. Анализ экспериментальных работ по проблеме представлен в другой статье [14].

Влияние света на продукцию мелатонина эпифизом у человека

Смена дня и ночи (света и темноты) является основным синхронизатором (“Zeitgeber”), регулирующим продукцию мелатонина эпифизом. Эндогенный ритм, управляющий синтезом и секрецией мелатонина, подстраивается к ежедневной длительности темной фазы суток у различных видов млекопитающих вне зависимости от того, ведут ли они дневной или ночной образ жизни [1,9,15]. У людей, активных днём, высокие концентрации мелатонина в эпифизе и его экскреция наблюдаются ночью. Ежедневная смена света и темноты подстраивает эндогенные циркадианные часы в гипоталамусе к астрономической длительности суток (24 час). Врожденный период гипоталамических часов немного дольше 24 час.

Содержащие фотопигмент меланопсин рецепторы сетчатки глазного яблока, составляющие около 1 % ганглиозных клеток сетчатки, непосредственно отвечают на свет и действуют как синхронизатор на супрахиазматическое ядро (СХЯ) гипоталамуса. Продукция мелатонина эпифизом подавляется довольно широким спектром волн (от 420 до 600 нм), но наиболее эффективно в интервале от 446 до 477 нм [15,60]. Освещенности 90-180 лк, которая обычно имеет место в жилых комнатах, уже достаточно для подавления продукции мелатонина [60]. Кроме информации о включении и выключении дневного фотопериода, мелатонин дает информацию о длине дня. Длительность секреции мелатонина у животных и человека варьирует в зависимости от длительности темного периода суток. Чем длиннее ночь, тем дольше происходит продукция и секреция мелатонина. В современных городских электрофицированных условиях наблюдается маскировка сезонных изменений длительности светового дня и ночи и, соответственно, длительности секреции мелатонина у чело-

века. В ряде исследований показано отсутствие сезонных изменений в секреции мелатонина в низких и средних широтах [5,15,60]. Напротив, сезонные изменения с более длительной секрецией мелатонина в зимний период наблюдали в субполярных и полярных высоких широтах с выраженными изменениями в фотопериоде и освещенности [60] и высоким уровнем мелатонина в дневное время [15].

Указывают на индивидуальную вариабельность чувствительности к свету в ночные часы, более глубокое подавление мелатонина более ярким светом, способность последнего сдвигать фазу мелатонинового ритма, причем, яркий свет утром сдвигает ее вперед, тогда как его воздействие вечером замедляет начало ночного пика мелатонина. Таким образом, измерение уровня и времени экскреции мелатонина с мочой может быть ценным биомаркером нарушений циркадианных ритмов.

Следует отметить, что влияние света на продукцию мелатонина может зависеть от времен года и индивидуальной чувствительности к свету. У людей зимой свет подавляет уровень мелатонина в слюне в 2 раза сильнее, чем летом [37]. У жителей арктического региона, работавших на улице в декабре, ночной уровень секреции мелатонина был в 2 раза выше, чем в апреле [50].

Географическая широта и рак

Известно, что показатели здоровья и продолжительности жизни в разных географических регионах могут значительно различаться. И.А. Гундаров и Н.Л. Зильберт [6] выдвинули гипотезу о наличии связи между показателями здоровья населения и такой важной характеристикой, как положение региона относительно полюсов Земли и экватора. Для его измерения в качестве показателя использовали географическую широту. Анализ данных за 1986-1987 гг. показал, что величина смертности на территории СССР почти линейно возрастала по мере продвижения с юга на север с коэффициентом корреляции 0,82. Еще более сильной была связь географической широты с заболеваемостью злокачественными новообразованиями. Уровень общей смертности в 72 странах Европы и Америки в 1980-1985 гг. нарастал по мере удаления от экватора с коэффициентом корреляции 0,65 ($p < 0,01$). Величина стандартизованной смертности от злокачественных новообразований среди мужчин 45 стран Европы и Америки в 1981-1985 гг. различалась в 8,7 раза: от 38,1 в Гондурасе до 330,0 в Венгрии (коэффициент корреляции 0,7).

Полагая, что в полярных регионах имеет место длительная полярная ночь, Erten и Pekarski [24] высказали предположение, что коренное

население Арктического региона должно иметь пониженную частоту рака по сравнению с жителями умеренных широт. Действительно, у представителей народности саами, живущих на севере Европы, частота рака снижена [35]. Вместе с тем, смертность от рака молочной железы среди аборигенов Аляски (эскимосов, индейцев и алеутов) утроилась с 1969 г. [43]. В 2008 г. были опубликованы результаты исследования рака у полярных инуитов (собираательный термин, заменивший термин «эскимосы»), проживающих на территории Аляски, Канады и Гренландии, в период с 1989 по 2003 гг. в сравнении с периодом 1969-1988, то есть, в целом за 35 лет [20, 23, 36]. Было отмечено существенное увеличение заболеваемости раком молочной железы, тела матки, легкого и толстой кишки, что связывают с изменениями в образе жизни аборигенов, так называемой его «вестернизацией». За период 1974-2003 гг. среди женщин-аборигенов Аляски частота рака молочной железы выросла на 105%, тогда как у белых женщин США на 31%. Частота рака тела матки за эти же годы увеличилась среди коренных женщин Аляски на 500%, тогда как среди белых американок она снизилась на 30%.

Анализ показал, что значительное увеличение частоты рака молочной железы и эндометрия у аборигенов Аляски лучше всего можно объяснить изменениями в окружающей среде. Авторы отметили, что у женщин на Аляске за 30 лет существенно выросла заболеваемость ожирением и сахарным диабетом и связывают это повышение с изменением в характере питания. Однако, наряду с «вестернизацией» питания, на Аляске существенно увеличился уровень светового загрязнения, связанного с удвоением за этот же период численности населения и индустриализацией, что, на наш взгляд, может играть ведущую роль в наблюдаемом феномене. По данным МАИР за 1985 и 1992 гг., заболеваемость раком молочной железы, тела матки, раком яичников и ободочной кишки у женщин была большей в странах, расположенных ближе к полюсам (северному и южному), и меньшей в экваториальных странах [2-4] (табл. 1).

Часовые зоны и рак

М.Ф. Борисенков [17] установил зависимость заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований, а также ожидаемой продолжительности жизни при рождении от положения региона проживания в часовом поясе (зоне). Среди населения, проживающего вблизи западной границы третьего часового пояса, отмечена более высокая частота выявления опухолей молочной железы, головного и спинного мозга

Зависимость заболеваемости раком различных локализаций от географической широты (стандартизованные показатели на 100000 населения) у женщин в 35 странах мира [2]

Тип и локализация опухолей	Год	«Северная» группа стран	«Экваториальная» группа стран	«Южная» группа стран
Рак молочной железы	1985	57.2 ± 3.3***	33.1 ± 4.7	64.2 ± 5.1***
	1992	66.3 ± 3.4***	37.0 ± 4.9	61.0 ± 6.5*
Рак тела матки	1985	11.5 ± 0.6***	5.1 ± 0.9	10.6 ± 2.0**
	1992	12.4 ± 0.6***	5.9 ± 1.0	8.6 ± 1.5*
Рак шейки матки	1985	11.6 ± 1.1***	21.5 ± 3.7	21.1 ± 5.5
	1992	11.4 ± 1.6***	20.5 ± 3.4	20.4 ± 5.0
Рак яичников	1985	12.6 ± 0.6***	6.3 ± 0.6	9.0 ± 0.3*
	1992	12.5 ± 0.4***	6.7 ± 0.7	8.6 ± 0.9*
Рак ободочной кишки	1985	15.7 ± 1.3***	8.6 ± 1.6	17.5 ± 3.0**
	1992	16.1 ± 1.2***	8.3 ± 1.3	18.0 ± 2.8*
Рак желудка	1985	9.2 ± 1.5	12.8 ± 2.2	10.2 ± 3.6
	1992	6.8 ± 0.6*	10.6 ± 1.7	7.7 ± 1.2
Рак печени	1985	1.6 ± 0.3*	6.5 ± 1.7	1.8 ± 0.7**
	1992	1.5 ± 0.3*	5.6 ± 1.3	2.5 ± 0.9

Различие с показателем для «экваториальных» стран достоверно: *p<0.05; **p<0.02; *** p<0.001.

и повышенная смертность от злокачественных новообразований молочной железы, тела матки, предстательной железы, головного и спинного мозга. Напротив, ожидаемая продолжительность жизни при рождении была повышена у населения, проживающего вблизи восточной границы часового пояса. С ростом размера часового пояса увеличивается западно-восточный градиент продолжительности жизни.

Нарушения сна и рак

Результаты мета-анализа 33 исследований ассоциации между длительностью сна и смертностью показали, что в 16 из них, в которых оценивали роль короткого сна и использовались одинаковые критерии оценки короткого сна, относительный риск смертности у всех малоспящих составил 1,10. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и рака составляла у малоспящих 1,06 и 0,99. В 17 исследованиях, сообщавших о влиянии длительного сна на смертность, суммированные показатели риска смерти для всех по сравнению со среднеспящими составили 1,23, для больных сердечно-сосудистыми заболеваниями—1,38 и для рака 1,21. Авторы пришли к заключению, что риск смертности увеличен как при короткой, так и длинной продолжительности сна по сравнению с таковой у лиц, спящих 7-8 часов [27].

В исследовании, выполненном в Японии и охватывавшем 41489 мужчин и 57145 женщин в возрасте от 40 до 79 лет в период с 1988 по 1990 гг. с оценкой в 2003 г., было установлено, что среди спавших 4 часа и менее за ночь, по сравнению со спавшими 7 часов, относительный риск смерти от коронарной болезни сердца составил 2,32 у женщин, 1,49 и 1,47, 1,29 и 1,2 для несердечно-сосудистых и неонкологических у заболеваний и мужчин и женщин, соответственно. Продолжительный сон более 10 час за ночь был ассоциирован с 1,5–2-кратным увеличением смертности от всех причин, ишемического инсульта, всех сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению со спавшими по 7 часов. Не было выявлено ассоциации между длительностью сна и смертностью от рака [41].

Основываясь на представлениях о том, что длительность сна может быть косвенным показателем длительности экспозиции к свету в ночные часы и, поэтому, уровня продукции мелатонина, Verkasalo и соавт. [76] предположили, что длительность сна может быть негативно ассоциирована с риском рака молочной железы. Это предположение было проверено в Финляндии путем опроса в 1975 и 1981 гг. 7396 женщин, среди которых было выявлено 146 случаев рака этой локализации. У женщин, продолжительность сна которых за этот период не изменилась, относительный риск рака молочной же-

лезы составил 1,1 для тех, кто спал меньше 6 час, 1,0 для спавших 7-8 час и 0,28 для спавших более 9 часов.

Указывают, что использование самооценки продолжительности сна имеет ограниченную ценность при установлении её ассоциации с риском рака молочной железы [71]. В исследованиях, включающих объективную регистрацию длительности сна, была выявлена довольно высокая корреляция (0,47) между этими параметрами. В группе женщин, самих оценивавших длительность своего сна в период с 1986 по 2000 г., было выявлено умеренное увеличение риска у спавших 9 и более часов по сравнению со спавшими 7 часов [61]. В исследовании, проведенном в Сингапуре в группе, включавшей около 33500 женщин, относительный риск рака молочной железы среди спавших <6 час, 7 час, 8 час, >9 час составил 1,0, 1,03, 0,90, 0,81 ($p=0,2$). Обратная ассоциация была статистически достоверной среди постменопаузальных женщин [79]. Небольшую позитивную ассоциацию риска рака молочной железы при сравнении спавших 9 час и более по сравнению со спавшими 7 час отметили в исследовании по типу случай-контроль [54]. Однако, в последней работе оценивали длительность сна только в течение последних двух лет перед выявлением заболевания, что снижает его значимость. По данным Davis и соавт. [22], бессонница по ночам увеличивает риск рака молочной железы, причем этот риск пропорционален числу бессонных ночей в неделю.

Имеются сообщения о сниженном риске рака предстательной железы ($OR= 0,48$) у мужчин, которые спали 9 и более час по сравнению с теми, у кого продолжительность сна была меньше. Сон, длившийся менее 6 час за ночь, увеличивал риск колоректальной аденомы на 50% по сравнению со спавшими по крайней мере 7 час за ночь [74].

Таким образом, несмотря на некоторую противоречивость результатов эпидемиологических наблюдений, все же можно сделать вывод об U-образном характере зависимости частоты сердечно-сосудистых заболеваний и рака от длительности сна. Наиболее оптимальной является его продолжительность 7–8 часов.

Системы организации сменной работы также могут существенно различаться [60, 70], что может сказываться различным образом на здоровье работников, приводя у них к нарушениям циркадианного ритма, и других важных физиологических функций, включая развитие бессонницы. В современном индустриальном, так называемом «24-часовом», «круглосуточном» обществе сменная и ночная работа становится все более и более распространенной. Сменной работы требуют многие технологические процес-

сы (например, электростанции, нефтеперегонные заводы, металлургическое производство), социальные службы (больницы, транспорт, полиция и службы безопасности, пожарные, гостиницы, телекоммуникации), некоторые производства и службы (например, производство текстиля, бумаги, продовольствия, химические производства). По данным Международной организации труда, более чем 2,5 миллиона человек официально имеют сменную работу, 2/3 которых — в Азии. В Европейских странах более 17% работающих имеют сменный ее характер [60].

При дальних трансмеридианных перелетах циркадианные системы не подстраиваются немедленно к новому местному времени. Для этого требуется несколько дней, в зависимости от числа пересеченных временных зон, причем, чем больше пересечено зон, тем больше времени нужно для нормализации. Считается, что циркадианные системы человека «подстраивают» не более 60-90 минут за день [78]. Восстановление идет быстрее при перелетах в западном направлении (около 1 дня за 1 час смещения), чем при перелетах на восток (около 1,5 часов за смещения на 1 часовую временную зону). Для полного восстановления после перемещения через шесть часовых зон требуется от 10 до 13 дней, в зависимости от направления перелета на запад или восток, соответственно [78]. Кроме того, члены экипажей самолетов подвергаются воздействию других дополнительных факторов, таких как космическое излучение, электромагнитные поля, освещение, шум, ускорение, вибрация, психологический стресс, малоподвижность, повышенное атмосферное давление. У моряков дальнего плавания часто имеет место вахтовая (сменная) работа в течение всего перехода, причем, они также перемещаются через часовые зоны, хотя не так быстро, как пилоты самолетов. У моряков торгового флота часто применяется 4-часовая вахтовая смена, хотя все популярней становится 6-часовая вахта. У рабочих нефтяных месторождений вахтовый характер труда включает обычно 12-часовую рабочую смену в течение нескольких недель с последующим отдыхом дома. Сходные проблемы наблюдаются у водителей грузовиков, так называемых «дальнобойщиков», машинистов железнодорожных локомотивов и кондукторов пассажирских поездов на дальних рейсах.

Сменная работа и рак: эпидемиологические исследования

Согласно данным МАИР, наиболее распространенным злокачественным новообразованием среди женщин — раком молочной железы (РМЖ), заболевает ежегодно 999000 жен-

щин (22 % от всех злокачественных новообразований у женщин), а умирает за тот же период 375000 человек. Более половины всех новых случаев зарегистрировано в экономически развитых странах [59]. РМЖ еще не является самым распространенным среди женщин в развивающихся странах, однако и в них наблюдается неуклонный рост заболеваемости. Возрастающий риск развития РМЖ обусловлен высоким социально-экономическим статусом (годовой доход, образование, жилье и т.д.), поскольку он связан с такими показателями здоровья, как начало менструальной функции и менопаузы, ожирение, высокий рост, потребление алкоголя, поздний возраст первых родов, малое количество родов, гормонозаместительная терапия, особенности питания и т.д. Следует отметить еще два фактора, характерных для развитых стран, которые могут иметь важное значение — увеличивающееся воздействие освещением ночью [60] и низкочастотные электромагнитные поля (50–60 Гц) [58].

В Дании в большом контролируемом рандомизированном исследовании (около 7000 обследуемых в каждой группе) было показано, что занятие вечерней работой достоверно увеличивает риск развития РМЖ у женщин в возрасте от 30 до 54 лет [33,34]. Среди работающих ночью наиболее достоверные результаты были обнаружены у официантов ресторанов, работающих в ночные смены (300 случаев). В проведенном в США эпидемиологическом рандомизированном исследовании у 813 больных раком молочной железы женщин изучали особенности образа жизни за последние 10 лет по сравнению со здоровыми женщинами. При этом, учитывали экспозицию к свету в ночное время, основываясь на следующих показателях: ночная бессонница, уровень освещения в спальне ночью и работа в ночные смены (не менее 3-х ночей в месяц). Оказалось, что риск рака возрастает с учащением ночной бессонницы, увеличением уровня ночного освещения и при работе в ночную смену. В последнем случае риск также возрастал с увеличением стажа работы [22]. Французские исследователи обратили внимание на то, что риск рака молочной железы особенно увеличен у женщин, которые начали работать по ночам до наступления у них первой закончившейся родами беременности [56].

По данным Е. Schernhammer и соавт. [67], основанных на исследовании состояния здоровья 121701 медицинских сестер, включавшем в себя вопросы о стаже, сменной работе, дневных, ночных и вечерних сменах, среди медсестер, имеющих стаж более 30 лет и сменную работу, относительный риск РМЖ составлял 1,36 по сравнению с медицинскими сестрами, кото-

рые не работали посменно. У медсестер, длительно работающих в ночные смены, был найден сниженный уровень мелатонина и повышенный уровень эстрогенов в крови. Мета-анализ, основанный на 6 исследованиях представителей разных профессий, работающих в ночные смены, показал, что общая оценка риска равнялась 1,51 [55]. В исследовании, объектом которого были данные о здоровье почти 45 тысяч медицинских сестер в Норвегии, было установлено, что показатель дополнительного риска РМЖ у работавших по ночам в течение 30 и более лет составил 2,21 [60]. Были получены данные об увеличенном риске рака толстой кишки и рака прямой кишки у женщин, работающих на радио и телеграфе. Schernhammer и её коллеги, рассмотрев Гарвардские данные по изучению состояния здоровья 79 тысяч медсестер, обнаружили, что медсестры, работающие в ночные смены, имеют более высокий риск РМЖ [67]. Авторы также нашли, что рак толстой и прямой кишки встречается чаще у рабочих, имеющих не менее 3 ночных смен в месяц в течение 15 и более лет [68]. Механизмы, лежащие в основе увеличенного риска рака среди ночных рабочих и лётных экипажей, возможно, схожи. Вероятно, нарушение циркадианных ритмов и вынужденное воздействие света в ночное время приводят к уменьшению выработки мелатонина, являющегося биологическим блокатором развития злокачественных новообразований.

Японские исследователи выявили достоверное увеличение риска рака предстательной железы у мужчин, постоянно работавших по ночам или имевших ротационный график сменной работы [60]. Достоверный тренд увеличения риска рака простаты был выявлен также у сменных рабочих в Канаде 2007 [60]. По данным исследования здоровья среди 53487 медсестер, относительный риск рака эндометрия составил 1,47 для медсестер, проработавших более 20 лет [77]. У женщин с ожирением риск был ещё выше.

В когорте, включавшей 8603 мужчин, работавших в Англии и Уэльсе в 10 различных компаниях не менее 10 лет, оценивали риск всех видов рака, разделив когорты на дневных рабочих, сменных рабочих и экс-сменных рабочих. Смертность от всех опухолей была выше в группе сменных работников по сравнению с показателем для общей популяции [73]. Некоторое увеличение риска всех видов рака среди сменных рабочих было выявлено в Швеции [60].

Таким образом, в 8 исследованиях, выполненных в разных географических регионах была исследована связь между сменной работой и раком молочной железы. В шести из них, включая две проспективных когорты медсестер, выявлено умеренное увеличение риска рака молоч-

ной железы среди тех, кто работал достаточно долго. В двух исследованиях такую связь установить не удалось. Небольшое число наблюдений в одном из этих двух негативных исследований и некоторые методические ошибки во втором следует учитывать при оценке значимости их результатов. Рабочая группа МАИР считает, что доказательства ассоциации между раком молочной железы и сменной работой, включающей работу по ночам, достаточно убедительны. Было установлено увеличение риска рака толстой кишки, предстательной железы и эндометрия у работавших посменно, однако число таких исследований невелико [60].

Синдром смены часового пояса (джетлаг) и риск рака

Джетлаг (англ. *jet lag*, синдром смены часовых зон) — явление несовпадения ритма человека с дневным ритмом, вызванное ночной работой, переходом на летнее время или быстрой сменой часовых поясов при перелёте на самолёте. Может сопровождаться усталостью, бессонницей, головной болью, потерей аппетита и другими состояниями дискомфорта. Наиболее ярко это состояние проявляется при трансмеридиональных (трансокеанских) перелетах. Риск рака у авиаторов — пилотов, штурманов (главным образом, мужчин) и стюардесс (в подавляющем большинстве — женщин), изучается, начиная с 1990-х годов. Основными факторами риска, послужившими поводом к проведению этих исследований, были экспозиция к космическим лучам, а также пассивное курение или электромагнитные поля. Сменная работа, однако, долгое время не рассматривалась как определенная причина риска у этой категории работников. Вместе с тем, перелеты через несколько временных зон и особенно трансокеанские перелеты могут приводить к нарушениям циркадианных ритмов. Как отмечают эксперты МАИР [60], имеется достаточно детальная информация о летной истории пилотов авикомпаний, тогда как для других членов экипажа обычно имеются лишь сведения о приеме на работу и увольнении. Поэтому оценки полученной радиационной дозы и налета часов через временные зоны могут быть весьма приблизительными. Во всех опубликованных исследованиях члены экипажа самолетов включались в протокол, безотносительно к тому, указывали ли они свою работу как сменную или нет.

За последние 20 лет выполнено значительное число работ, в которых оценивался риск рака молочной железы у женщин — членов экипажей самолетов [32,62-64]; эти сведения были подвергнуты мета-анализу в статье [55]. За исключе-

нием работы [32] все остальные исследования свидетельствовали об увеличении риска рака молочной железы у стюардесс (meta-SIR, 1,44). В большинстве исследований повышение риска начиналось через 10 лет после начала работы и постепенно увеличивалось с увеличением рабочего стажа. Полагают, что нарушения репродуктивной функции вследствие воздействия космических лучей у стюардесс, возможно, играют определенную роль в увеличении у них риска рака молочной железы. Однако, основное значение придается снижению уровня мелатонина, обусловленному воздействием света при работе в ночные часы [53]. По данным Egeen и соавт. [25], мета-анализ 10 исследований, выполненных в Европе, и 2 американских работ, дал оценку риска рака молочной железы у стюардесс 1,7, а мета-анализ 9 работ по раку простаты у пилотов — 1,4.

Световая депривация и рак

Если свет, подавляющий продукцию мелатонина эпифизом, способствует преждевременному старению и развитию рака, то естественен вопрос — а как действует на эти процессы темнота? Опыты с грызунами убедительно свидетельствуют об ингибирующем действии световой депривации на канцерогенез [1,5,14]. R. Hahn [31] сообщил о результатах анализа свыше 100000 выписных эпикризов, опубликованных в Национальном госпитальном регистре США. Риск развития рака молочной железы оказался в 2 раза меньшим у первично слепых женщин по сравнению со зрячими. В ряде исследований, выполненных в последние годы учеными Швеции и Финляндии, было обнаружено существенное снижение риска всех видов рака среди слепых (0,43, 95% CI = 0,59-0,82), и этот уменьшенный риск является специфичным для рака молочной железы у женщин [76]. По данным Kliukiene и соавт. [44], риск рака молочной железы среди женщин Норвегии, полностью потерявших зрение, составил 0,64 (95% CI = 0,21-1,49), причем у тех, кто потерял его до 65 лет относительный риск был ещё меньше — 0,51 (95% CI = 0,11-1,49). Близкие значения сниженного относительного риска рака молочной железы были у всех слепых североамериканских женщин: 0,52; 95% CI = 0,27-1,01 и 0,54 (0,27-1,08) — у постменопаузальных женщин [26]. Отмечают, что риск рака молочной железы обратно пропорционален степени утраты световосприятия. Подобная закономерность наблюдается и у мужчин в отношении рака предстательной железы [63].

А.К. Кураласов [10], основываясь на результатах собственных экспериментов, в которых было показано, что рост перевиваемого или ин-

дуцируемого ДМБА рака молочной железы при содержании крыс в темноте существенно замедлялся и усиливался противоопухолевый эффект таких препаратов, как синестрол, тамоксифен, андрогены, тио-ТЕФА, циклофосфамид, ЦМФ, тио-ТЕФА + синестрол, использовал этот подход для терапии больных РМЖ. Под наблюдением находилось 138 пациентов ($T_{2-4}N_{2-3}M_0$). 54 пациентки получали полихимиотерапию (модифицированная схема Купера+гормонотерапия). Радиотерапия проводилась 46 больным, радиотерапия с химиотерапией—38 больным. У больных РМЖ в пременопаузе наблюдался пониженный уровень 17β -эстрадиола (в 7 раз) и ФСГ в сыворотке крови, тогда как уровень тестостерона и прогестерона был повышен по сравнению с параметрами этих гормонов у этих же больных до воздействия режимом постоянной темноты. У женщин в постменопаузе эти изменения были менее выражены, чем у женщин в пременопаузе. Дексаметазоновый тест был отрицательным у 62,5 % больных раком молочной железы, находившихся при стандартном световом режиме, и только у 9,5 % больных, находившихся в темноте. Полная или частичная (>50 %) регрессия карциномы молочной железы наблюдалась у 32,4 % больных контрольной группы и у 78,6 % больных “темновой” группы. Индекс операбельности в этих группах составил 36 % и 88 %, соответственно [10].

Свет ночью и рак

С помощью спутников была исследован и оценен уровень светового загрязнения в ночные часы в 147 коммунальных образованиях Израиля и рассчитана методом множественного регрессионного анализа связь между освещенностью ночью и частотой рака молочной железы и рака легкого у женщин. После учета поправок на этнический состав, число родов, плотность населения и уровень доходов, была установлена высокая степень корреляции между интенсивностью ночного освещения и частотой рака молочной железы ($p < 0,05$), причем, эта ассоциация усиливалась ($p < 0,01$), когда учитывались только статистически значимые факторы при выполнении регрессионного анализа. Напротив, не было выявлено ассоциации между интенсивностью ночного освещения и частотой рака легкого [46]. Авторы отметили, что 73% максимальных оценок частоты рака молочной железы были в тех коммунальных образованиях, где была максимальная освещенность ночью. При использовании такого же подхода была изучена связь между интенсивностью ночной освещенности и частотой

новых новообразований (предстательной железы, легкого, толстой кишки) у мужчин в 164 странах мира. Была обнаружена высокая позитивная ассоциация между экспозицией населения к свету ночью и частотой рака предстательной железы, но не рака легкого или толстой кишки [45]. Авторы объясняют наличие выявленной связи между раком простаты и ночной освещенностью подавлением уровня мелатонина и нарушением функции часовых генов. Риск рака простаты в странах с наивысшей интенсивностью ночной освещенности был на 110% выше, чем такой риск в странах с наиболее низким уровнем световой загрязненности.

В последующем эти авторы [48] сопоставили частоту пяти наиболее распространенных новообразований у женщин в 164 странах с интенсивностью ночной освещенности в них и обнаружили высокую положительную корреляцию между популяционной освещенностью и частотой рака молочной железы. Не было обнаружено такой корреляции между ночной освещенностью и раком толстой кишки, гортани, печени и легкого. Риск рака молочной железы в странах с наивысшей интенсивностью ночной освещенности был на 30-50% выше, чем в странах с наименьшей освещенностью.

В нескольких когортных исследованиях было показано, что у женщин, которые часто включают в спальне свет ночью, увеличен риск рака молочной железы [22,47,51,60].

При учете интенсивности ночного освещения в спальне было установлено, что этот фактор весьма существенен и увеличивает риск рака молочной железы у женщин в Израиле, имеющих привычку спать при включенном свете ($OR=1,22$, $p < 0,001$) [47]. Сравнивая собственные данные с результатами, полученными Davis и сотр. [22], авторы отмечают, что за 15 лет, прошедших со времени этого исследования (1992-1995), световое загрязнение увеличилось, и женщины в настоящее время подвергаются воздействию света большей интенсивности, поскольку чаще используются энергосберегающие лампы, дающие голубой свет (460 нм). Подчеркивается, что это первое широкомасштабное рандомизированное исследование, установившее достоверную положительную корреляцию между освещением в спальне (привычкой спать при свете), светом в ночные часы (световым загрязнением) и раком молочной железы и представившим доказательства, что носительный риск рака молочной железы увеличивается пропорционально интенсивности ночного освещения в спальне. Таким образом, не только сменная работа в ночные часы, но и привычка спать при свете является фактором риска рака молочной железы.

Часовые гены и рак у человека

В настоящее время известно несколько основных циркадианных «часовых» генов (*Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry-1*, *Cry-2*, *Clock*, *Bmal1/Mop3*, *Tim* и др.) [1,65]. Chen и соавт. [19], используя иммуногистохимическое окрашивание, ПЦР и метод прямого секвенса, исследовали молекулярные изменения в трех часовых генах *PER1*, *PER2* и *PER3* в 55 карциномах молочной железы. Нарушения экспрессии всех трех генов *Period* были отмечены в 95% опухолевых клеток по сравнению с нормальными близлежащими к опухоли клетками, в которых экспрессия генов была нормальной. Эти нарушения не были связаны с мутациями в генах, а с метилированием их промоторных областей, которое имело высокую корреляцию с экспрессией гена *c-erbB*. Поскольку циркадианные часовые гены контролируют гены клеточного цикла, авторы предположили, что нарушения экспрессии генов *Period* приводят к поломке нормальных циркадианных часов, что является благоприятным для опухолевых клеток. В 2009 г. эта же группа сообщила о результатах изучения экспрессии часовых генов в 53 новых случаях рака молочной железы [49]. В 37 из 53 случаев наблюдалось гиперметилирование промоторов генов *PER1*, *PER2*, *CRY1* или *BMAL1*. Метилирование промоторов генов *PER1* или *CRY1* было выявлено в 25 из 53 парных нормальных тканей, что свидетельствует о высокой частоте конкурентного метилирования промоторов генов *PER1* и *CRY1* в трансформированных и нормальных тканях. Метилирование промоторов *PER1* коррелировало с экспрессией *c-erbB2* ($p=0,012$) и негативно коррелировало с обнаружением рецепторов к эстрогенам в ткани опухоли.

Экспрессия гена *Per1* была выявлена в 70% случаев в нормальных молочных железах и только в 46% случаев карцином молочной железы [30]. Ассоциация между вариативностью длины экзона циркадианного гена *Per3* была изучена у 389 европеоидных больных РМЖ и 432 женщин, служивших контролем. Было обнаружено, что вариант *Per3* генотипа (гетерозиготные + гомозиготные 5-кратно повторяющиеся аллели) был ассоциирован с повышенным риском РМЖ среди постменопаузальных женщин ($OR = 1,7$; 95% CI 1,0 -1,3) [84]. Hoffman и соавт. [38] обнаружили существенную корреляцию полиморфизма (SNP) центрального циркадианного регулятора *CLOCK* и риском рака молочной железы с учетом статуса рецепторов к эстрогенам и прогестерона. Гиперметилирование промотора *CLOCK*-гена снижало риск рака молочной железы. Самый низкий уровень экспрессии гена *CLOCK* был у здоровых женщин по сравнению

с ее уровнем в нормальной и опухолевой ткани у онкологических больных, причем экспрессия гена *CLOCK* была существенно выше в тканях пациенток, имевших ER/PR негативные опухоли по сравнению с имевшими ER/PR позитивные опухоли. Полученные данные свидетельствуют о том, что ген *CLOCK* действует как онкоген, стимулируя развитие РМЖ.

Эта же группа исследовала полиморфизм *CRY2* гена среди 441 больных РМЖ и 479 здоровых женщин. Три однонуклеотидных полиморфизма (rs11038689, rs7123390 и rs1401417) были существенно связаны с риском постменопаузального РМЖ со значительной модификацией эффекта менопаузальным статусом [39]. Авторы подчеркнули, что ассоциация была достоверной лишь у женщин с негативным по эстрогеновым и прогестероновым рецепторам (ER/PR) РМЖ, но не с ER/PR-позитивными опухолями. В ткани РМЖ был также обнаружен повышенный уровень метилирования промотора *CRY2* по отношению к контролю, что соответствовало данным тканевого микроэрея, показавшего низкий уровень экспрессии *CRY2* в опухолевой ткани по отношению к прилегающей нормальной ткани. Изучен и аллельный полиморфизм циркадианных генов в 1538 случаях рака молочной железы и 1695 здоровых женщин [21]. Риск рака был существенно выше у носителей *CLOCK* СТ и комбинированного СТ+ТТ генотипов, чем у носителей СС генотипа ($aOR = 1,35$; и $aOR = 1,30$; соответственно). У носителей *CRY1* GT генотипа риск РМЖ был снижен ($aOR = 0,84$). Риск рака молочной железы был также снижен у носителей генотипа *CRY2* СС с ER⁺ РМЖ при сравнении со случаями ER⁻ раков ($OR = 0,15$) [21].

Уровень экспрессии генов *Per1*, *Per2*, *Cry2*, *Clock* и *CKIε* в опухолях яичников был значительно ниже, а генов *Cry1*, *Per3* и *Bmal1* — выше по сравнению с их уровнем в нормальных яичниках [75]. При раке эндометрия наблюдали снижение уровня экспрессии гена *Per1*, обусловленное инактивацией его метилированием промоторной области ДНК [82]. В другом исследовании метилирование промоторов генов *Per1*, *Per2* или *Cry1* было выявлено в одной трети случаев рака эндометрия и одной пятой случаев из 35 парных неопухолевых образцов ткани эндометрия [69], что свидетельствует о роли нарушений циркадианных ритмов в развитии рака эндометрия.

Экспрессия гена *Per1* была снижена в опухолях предстательной железы по сравнению с тканями нормальной простаты. Напротив, сверхэкспрессия *Per1* в клетках рака предстательной железы приводила к значительному торможению их роста и апоптозу [18]. Уровень белков *Clock*

и *Per2* был снижен, тогда как *Bmal1* — повышен в клетках рака предстательной железы по сравнению с нормальными клетками железы [42]. Сверхэкспрессия *Per2* приводила к значительной утрате способности клеток к росту. Применение мелатонина сопровождалось увеличением *Per2* и *Clock* и снижением *Bmal1* в клетках рака простаты. SNPs были изучены в 10 циркадианных генах у 1308 белых пациентов, страдающих раком предстательной железы и 1266 контрольных мужчин. Было установлено, что по крайней мере один SNP в 9 основных циркадианных генах (rs885747 и rs2289591 в *PER1*; rs7602358 в *PER2*; rs1012477 в *PER3*; rs1534891 в *CSNK1E*; rs1235175 в *CRY1*; rs2292912 в *CRY2*; rs7950226 в *ARNTL*; rs11133373 в *CLOCK*; rs1369481, rs895521 и rs17024926 в *NPAS2*) был достоверно ассоциирован с предрасположенностью к раку предстательной железы (либо общий риск, или риск агрессивного заболевания) [85].

Экспрессия гена *Per1* была выявлена в 70% случаев в нормальной ткани легких и только в 46% случаев в немелкоклеточных карциномах легких [30]. Экспрессию 9 циркадианных генов исследовали в 46 гистологически верифицированных образцах гепатоцеллюлярного рака и неопухолевых тканей, полученных от 40 мужчин и 6 женщин. Было обнаружено снижение экспрессии генов *PER1*, *PER2*, *Per3*, *CRY2* и *TIM* в гепатокарциномах. Это снижение не было вызвано мутациями, а было обусловлено иными факторами, в частности, метилированием промотеров [52]. При изучении 101 образцов рака толстой и прямой кишки в 53% случаев были выявлены мутации гена *CLOCK* в микросателлитных ДНК [11]. Существенные нарушения в экспрессии циркадианных генов обнаружены в опухолях поджелудочной железы [66], злокачественных глиомах [80], у пациентов с острым и хроническим миелоидным лейкозом и лимфомой [28,29,81]. Исследована связь между однонуклеотидным полиморфизмом (SNP) в гене *CRY2* и риском неоплазии среди 455 пациентов с неходжкинской лимфомой и 527 контрольных лиц. Было выявлено 3 SNP, существенно связанных с риском лимфомы — rs110388689 (OR 2,34, $p < 0,006$); rs7123390 (OR=2,40, $p < 0,002$) и rs1401417 (OR=2,97, $p = 0,001$) [40]. Авторы установили связь между снижением экспрессии гена *CRY2* и формированием нарушений в регуляции сети генов, контролирующей иммунный ответ и развитие клеток кровяной системы.

Влияние мелатонина на развитие опухолей у человека

В опытах на различных моделях индуцированного химического канцерогенеза было обна-

ружено, что применение мелатонина оказывает угнетающее влияние на возникновение и развитие опухолей молочной железы, шейки матки и влагалища, кожи, подкожной клетчатки, легких, эндометрия, печени, толстой кишки у животных, что свидетельствует о значительной широте спектра антиканцерогенного эффекта мелатонина [9, 13]. Противоопухолевому действию мелатонина *in vitro* и *in vivo* также посвящено большое количество работ [9,13]. Данные исследований на животных согласуются с результатами клинических наблюдений. Так, в работе канадских исследователей [57] представлены результаты мета-анализа 10 рандомизированных контролируемых исследований эффективности применения мелатонина для лечения онкологических больных с солидными формами опухолей. В общей сложности лечение получили 643 пациента. Применение мелатонина снизило относительный риск смерти в течение 1 года до 0,66, причем, не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов препарата. Применение мелатонина в осеннее и весеннее время в дозе 3 мг/сутки увеличивало 1,5-годичную безрецидивную выживаемость пациентов раком желудка и колоректальным раком. Было также установлено, что у пациентов, страдающих раком органов желудочно-кишечного тракта, нарушен суточный ритм экскреции 6-COMT. При этом, низкий уровень экскреции 6-сульфатоксимелатонина в ночные часы является неблагоприятным прогностическим фактором, отрицательно влияющим на выживаемость больных раком желудка, а низкое процентное содержание энтерохроматофинных клеток в эпителии толстой кишки отрицательно влияет на выживаемость больных раком толстой кишки [7, 8].

Возможные механизмы ингибирующего воздействия мелатонина на канцерогенез интенсивно обсуждаются в последнее время. Установлено, что мелатонин оказывает эффект как на системном, так и на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях. При этом действие мелатонина препятствует процессам, ведущим к старению и раку. В частности, на системном уровне мелатонин снижает продукцию гормонов, способствующих этим процессам и стимулирует систему иммунного надзора. Одновременно подавляется продукция свободных радикалов кислорода и стимулируется система антиоксидантной защиты. Мелатонин тормозит пролиферативную активность клеток и повышает уровень апоптоза, препятствуя возникновению и развитию опухолевого процесса; в дополнение он ингибирует эффект мутагенов и кластогенов, а также подавляет экспрессию онкогенов [1,5,9,83]. Таким образом, применение мелатонина с целью профилактики рака может оказаться весьма эффек-

тивным, особенно в северных регионах, где летом имеют место «белые ночи», а в течение долгой полярной ночи всюду горит электрический свет [5,12,16].

Работа была поддержана грантом Президента РФ № 6383.2012.4.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма // Успехи физиол. наук.—2008.—Т. 39.— № 4.—С. 40-65.
2. Анисимов В.Н., Айламазян Э.К., Батурич Д.А. и др. Световой режим, ановуляция и риск злокачественных новообразований женской репродуктивной системы: механизмы связи и профилактика // Ж. акушерства и женских болезней.—2003.—Т. 52.— № 2.—С. 47-58.
3. Анисимов В.Н., Борисенков М.Ф. Климатогеографические и экономические детерминанты ожидаемой продолжительности жизни заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин // Вопр. онкол.—2012.—Т. 58.— № 2.—С. 179-188.
4. Борисенков М.Ф., Анисимов В.Н. Риск рака у женщин: возможная связь с географической широтой и некоторыми экономическими и социальными факторами // Вопр. онкол.—2011.—Т. 57.— № 3.— С. 343-354.
5. Виноградова И.А., Анисимов В.Н. Световой режим Севера и возрастная патология.—Петрозаводск: Петро-Пресс.—2012.— 128 с.
6. Гундаров И.А., Зильберт Н.Л. Изучение региональных различий в заболеваемости и смертности населения с позиций синдрома географической широты // Вестник АМН СССР.— 1991.— № 11.—С. 52-56.
7. Ермаченков М.Н., Гуляев А.В., Анисимов В.Н. Мелатонин и рак толстой кишки: повышение эффективности стандартного лечения // Вестник Северо-Западного гос. медицинского университета им. И.И. Мечникова.— 2012.—Т.4.— № 1.—С. 78-83.
8. Ермаченков М.Н., Гуляев А.В., Анисимов В.Н., Арутюнян А.В., Милютин Ю.П. Эффективность применения мелатонина при раке желудка // Врач-аспирант.—2012.— № 2-3 (51).—С. 389-395.
9. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К., Анисимов В.Н. Мелатонин в норме и патологии.—М.: ИД Медпрактика-М.—2004.— 308 с.
10. Кураласов А.К. Экспериментальные основы использования искусственного фоторежима для лечения рака молочной железы в условиях Казахстана. Дисс докт. мед. наук. Москва: ВОНЦ АМН СССР.— 1990.
11. Alhopuro P., Bjorklund M., Sammakorpi H. et al. Mutation in the circadian gene CLOCK in colorectal cancer // Mol. Cancer Res.—2010.—Vol. 8.—P. 952-960.
12. Anisimov V.N. Light pollution, reproductive function and cancer risk // Neuro Endocrinol. Lett.—2006. Vol. 27.—P. 35-52.
13. Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A et al. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen // Biochim. Biophys. Acta. 2006.—Vol. 1757.—P. 573-589.
14. Anisimov V.N., Vinogradova I.A., Panchenko A.V. et al. Light-at-night-induced circadian disruption, cancer, and aging // Current Aging Sci.—2012.—Vol. 5.—No. 3.— P. 170-177.
15. Arendt J. Melatonin and the Mammalian Pineal Gland. London: Chapman & Hall. 1995. 331 p.
16. Bartsch C., Bartsch H., Peschke E. Light, melatonin and cancer: current results and future perspectives // Biol. Rhythm Res.—2009.—Vol. 40.—P. 17-35.
17. Borisenkov M.F. Latitude of residence and position in time zone are predictors of cancer incidence, cancer mortality, and life expectancy at birth // Chronobiol. Int.—2011.—Vol. 28.—P.155-162.
18. Cao Q., Gery S., Dashti A. et al. A role for the clock gene Per1 in prostate cancer // Cancer Res.—2001. Vol. 69.—P. 7619-7625.
19. Chen S.T., Choo K.B., Hou M.F. et al. Deregulated expression of the PER1, PER2 and PER3 genes in breast cancers // Carcinogenesis.—2005.—Vol. 26.—P.1241-1246.
20. Circumpolar Inuit Cancer Review Working Group. Cancer among the circumpolar Inuit, 1988-2003. II. Patterns and trends // Int. J. Circumpolar Health.—2008.—Vol.—67.—P. 408-420.
21. Dai H., Zhang L., Cao M. et al. The role of polymorphism in circadian pathway genes in breast tumorigenesis // Breast Cancer Res. Treat.—2010.—Vol. 127.—P. 531-540.
22. Davis S., Kaune W.T., Mirick D.K. et al. Residential magnetic fields, light-at-night, and nocturnal urinary 6-sulfatoxymelatonin concentration in women // Am. J. Epidemiol.—2001.—Vol. 154.—P.591-600.
23. Day G.E., Lanier A.P., Bulkow L. et al. Cancer of the breast, uterus, ovary and cervix among Alaska native women, 1974-2003// Int. J. Circumpolar Health.—2010.—Vol. 69.—P. 72-86.
24. Erren T.C., Piekarski C. Does winter darkness in the Arctic protect against cancer? // Med. Hypothesis. 1999.—Vol. 53.—P. 1-5.
25. Erren T.C., Pape H.G., Reiter .G., Piekarski C. Chronodisruption and cancer // Naturwissenschaften.—2008.—Vol. 95.—P.367-382.
26. Flynn-Evans E.E., Stevens R.G., Tabandeh H. et al. Total visual blindness is protective against breast cancer // Cancer Causes Control.—2009.—Vol. 20.—P. 1753-1756.
27. Gallicchio L., Kalesan B. Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis // J. Sleep Re.—2009.—Vol. 18.—P. 148-158.
28. Gery S., Koeffler H.P. Per2 is a C/EBP target gene implicated in myeloid leukemia // Integr. Cancer Ther.—2009.—Vol. 8.—P. 317-320.
29. Gery S., Gombart A.F., Yi W.S. et al. Transcription profiling of C/EBP targets identifies Per 2 as a gene implicated in myeloid leukemia // Blood.—2005.—Vol. 106.—P. 2827-2836.
30. Gery S., Komatsu N., Baldjyan L. et al.. The circadian gene Per1 plays an important role in cell growth and DNA damage control in human cancer cells // Molecular Cell.—2006.—Vol. 22.—P. 375-382.
31. Hahn R.A. Profound bilateral blindness and the incidence of breast cancer // Epidemiology.—1991.—Vol. 2.—P.108-210.
32. Haldorsen T., Reitan J.B., Tveten U. Cancer incidence among Norwegian airline cabin attendants // Int. J. Epidemiol.—2001.—Vol. 30.—P. 825-830.
33. Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night // Ann. Epidemiology.—2001.—Vol. 12.—P. 74-77.

34. Hansen J., Lassen C.F. Nested case-control study of night shift work and breast cancer risk among women in the Danish military // *Occup. Environ. Med.*—2012.—Vol. 69.—P. 551-556.
35. Hassler S., Sjolander P., Gronberg H. et al. Cancer in the Sami population of Sweden // *Eur. J. Epidemiol.*—2008.—23.—80.
36. Hassler S., Soininen L., Sjolander P., Pukkala E. Cancer among the Sami—A review on the Norwegian, Swedish and Finnish Sami populations // *Int. J. Circumpolar Health.*—2008.—Vol. 67.—P. 421-432.
37. Higuchi S., Motohashi Y., Ishibashi K., Maeda T. Less exposure to daily ambient light in winter increases sensitivity of melatonin to light suppression // *Chronobiol. Int.*—2007.—Vol. 24.—P. 31-43.
38. Hoffman A.E., Yi H., Zheng T. et al. CLOCK in breast tumorigenesis: genetic, epigenetic, and transcriptional profiling analysis // *Cancer Res.*—2010.—Vol. 70.—P. 1459-1468.
39. Hoffman A.E., Zheng T., Yi H. et al. The core circadian gene Cryptochrome 2 influences breast cancer risk, possibly by mediating hormone signaling // *Cancer Prev. Res. (Phila.)*—2010.—Vol. 3.—P. 539-548.
40. Hoffman A.E., Zheng T., Stevens R.G. et al. Clock-cancer connection in non-Hodgkin's lymphoma: a genetic association study and pathway analysis of the circadian gene cryptochrome 2 // *Cancer Res.*—2009.—Vol. 69.—P. 3605-3613.
41. Ikehara S., Iso H., Date C., Kikuchi S. et al.; JACC Group. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the IACC study // *Sleep.*—2009.—Vol. 32.—P. 295-301.
42. Jung-Hynes B., Huang W., Reiter R.J., Ahmad N. Melatonin resynchronizes dysregulated circadian rhythm circuitry in human prostate cancer cells // *J. Pineal Res.*—2010.—Vol. 49.—P. 60-68.
43. Kelly J.J., Lanier A.P., Alberts S., Wiggins C.L. Differences in cancer incidence among Indians in Alaska and New Mexico and U.S. Whites, 1993-2002 // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*—2006. Vol. 15.—P. 1515-1519.
44. Kliukiene J., Tynes T., Anderson, A. Risk of breast cancer among Norwegian women with visual impairment // *J. Cancer.*—2001.—Vol. 84.—P. 397-399
45. Kloog I., Haim A., Stevens R.G., Portnov B.A. Global co-distribution of light at night (LAN) and cancers of prostate, colon, and lung in men // *Chronobiol. Int.*—2009.—Vol. 26.—P. 108-125.
46. Kloog I., Haim A., Stevens R.G., Portnov B.A. Light at night co-distributes with incident breast but not lung cancer in the female population of Israel // *Chronobiol. Int.*—2008.—Vol. 25.—P. 65-81.
47. Kloog I., Portnov B.A., Rennert H.S., Haim A. Does the modern urbanized sleeping habitat raise a breast cancer risk? // *Chronobiol. Int.*—2011.—Vol. 28.—P. 76-80.
48. Kloog I., Stevens R.G., Haim A., Portnov B.A. Nighttime light level co-distributes with breast cancer incidence worldwide // *Cancer Causes Control.*—2010.—Vol. 21.—P. 2059-2968.
49. Kuo S.J., Chen S.T., Yeh K.T. et al. Disturbance of circadian gene expression in breast cancer // *Virchov Arch.*—2009.—Vol. 454.—P. 467-74.
50. Leppaluoto J., Sikkila K., Meyer-Rochow V.B., Hassi J. Spring snow lowers human melatonin // *Int. J. Circumpolar Helath.*—2004.—Vol. 63.—Suppl. 2.—P. 161-163.
51. Li Q., Zheng T., Hford T.R., Boyle P., Zhang Y., Dai M. Light at night and breast cancer risk: results from a population-based case-control study in Connecticut, USA // *Cancer Causes Control.*—2010—Vol. 21.—P.2281-2285.
52. Lin Y.-M., Chang J.M., Yeh K.-T. et al. Disturbance of circadian gene expression in hepatocellular carcinoma // *Mol. Carcinogenesis.*—2008.—Vol. 47.—P. 925-933.
53. Mawson A.R. Breast cancer in female flight attendants // *Lancet.*—1998.—Vol. 352.—P. 626.
54. McElroy J.A., Newcomb P.A., Titus-Ernstoff L. et al. Duration of leep and breast cancer risk in a large population-based case-control study // *J. Sleep Res.*—2006.—Vol. 15.—P. 241-249.
55. Megdal S.P., Kroenke C.H., Laden F. et al. Night work and breast cancer risk a systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Cancer.*—2005.—Vol. 41.—P. 2023-2032.
56. Menegaux F. Truong T., Anger A. et al. Night work and breast cancer: A population-based case-control study in France (the CICLE study) // *Int. J. Cancer.*—2013.—Vol. 52.—P. 924-231.
57. Mills E., Wu P., Seely D., Guyatt G. Melatonin in the treatment of cancer: a systemic review of randomized controlled trials and meta-analysis // *J. Pineal Res.*—2005.—Vol. 39.—P. 360-366.
58. Non-Ionizing Radiation, Part 1: Static and Extremely Low-Frequency (ELF) Electric and Magnetic Fields. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.—2002.—Vol.80.-Lyon: IARC.—438 p.
59. Parkin D.M., Bray F.I., Deseva S.S. Cancer burden in the year 2000. The global picture // *Eur. J. Cancer.*—2001.—Vol. 37.—P. S4-S66.
60. Painting, Firefighting, and Shiftwork. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol.98. Lyon: IARC.—2010.—804 p.
61. Pinheiro S.P., Schernhammer E.S., Tworoger S.S., Michels K.B. A prospective study of habitual duration of sleep and incidence of breast cancer in a large cohort of women // *Cancer Res.*—2006.—Vol. 66.—P. 5521-5525.
62. Pukkala E., Aspholm R., Auvinen A. et al. Incidence of cancer among Nordic airline pilots over five decades: occupational cohort study // *Br. Med. J.*—2002.—Vol. 325.—P. 567-571.
63. Pukkala E., Ojamo M., Rudanko S.L. et al. Does incidence of breast cancer and prostate cancer decrease with increasing degree of visual impairment // *Cancer Causes Control.*—2006.—Vol. 17.—P. 573-736.
64. Rafnsson V., Tulinius H., Jonasson J., Hrafnkelsson J. Risk of breast cancer in female flight attendants: a population-based study (Iceland) // *Cancer Cause Control.*—2001.—Vol. 12.—P. 95-101.
65. Reppert S.M., Weaver, D.R. Coordination of circadian timing in mammals // *Nature.*—2002.—Vol. 418.—P. 935-941.
66. Sato F., Nagata C., Liu Y. et al. PERIOD1 is an anti-apoptotic factor in human pancreatic and hepatic cancer cells // *J. Biochem.*—2009.—Vol. 146.—P. 833-838.
67. Schernhammer E.S., Laden F., Speizer F.E. et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study // *J. Natl. Cancer Inst.*—2001.—Vol. 93.—P. 1563-1568.
68. Schernhammer E.S., Laden F., Speizer F.E. et al. Night-shifts work and risk of colorectal cancer in the nurses'

- health study // *J. Natl. Cancer Inst.*—2003.—Vol. 95.—P. 825-828.
69. Shih M.C., Yeh K.T., Tang K.P., Chen J.C., Chang J.G. Promoter methylation in circadian genes of endometrial cancers // *Mol.Carcinogen.*—2006.—Vol. 45.—P. 732-740.
 70. Stevens R.G., Hansen J., Costa G. et al. Considerations of circadian impact for defining 'shift work' in cancer studies: IARC Working Group Report // *Occup. Environ. Med.*—2011.—Vol. 68.—P.154-162.
 71. Stevens RG. Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: assessment of existing evidence // *Int. J. Epidemiol.*—2009.—Vol. 38.—P. 963-970.
 72. Straif K., Baan R., Grosse Y. et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting // *Lancet Oncol.*—2007.—Vol. 8.—P.1065-1066.
 73. Taylor P.J., Pocock S.J. Mortality of shift and day workers 1956-68 // *Brit. J. Industr. Med.*—1972.—Vol. 29.—P. 201-207.
 74. Thompson C.L., Larkin E.K., Patel S. et al. Short duration of sleep increases risk of colorectal adenoma // *Cancer.*—2011.—Vol. 117.—P. 841-847.
 75. Tokunaga H., Takebayashi Y., Utsonomiya H. et al. Clinicopathological significance of circadian rhythm-related gene expression levels in patients with epithelial ovarian cancer // *Acta Obstetr. Gynecol.*—2008.—Vol. 87.—P. 1060-1070.
 76. Verkasalo P.K., Lillberg K., Stevens R.G. et al. Sleep duration and breast cancer: a prospective cohort study // *Cancer Res.*—2005.—Vol. 65.—P. 9595-9600.
 77. Viswanathan A.N., Hanksob S.E., Schernhammer E.S. Night shift work and the risk of endometrial cancer // *Cancer Res.*—2007.—Vol. 67.—P. 10618-10622.
 78. Wegmann H.M., Esser P., Klein K.E. Significance of circadian rhythms for aviation and space operations // *J. UOEH.*—1985.—Vol. 7.—Suppl.—P.131-140.
 79. Wu A.H., Wang R., Kohm W.P. et al. Sleep duration, melatonin and breast cancer among Chinese women in Singapore // *Carcinogenesis.*—2008.—Vol. 29.—P. 1244-1248.
 80. Xia H.C., Niu Z.F., Ma H. et al. Deregulated expression of the Per1 and Per2 in human gliomas // *Can. J. Neurol. Sci.*—2010.—Vol. 37.—P. 365-370.
 81. Yang M.Y., Chanh J.S., Lin P.M. et al. Downregulation of circadian clock genes in chronic myeloid leukaemia: alternative methylation pattern of hPER3 // *Cancer Sci.*—2006.—Vol. 97.—P. 1298-1307.
 82. Yeh K.T., Yang M.Y., Liu T.C. et al. Abnormal expression of Period 1 (PER1) in endometrial carcinoma // *J.Pathol.*—2005.—Vol. 206.—P. 111-120.
 83. Yu E.A., Weaver D.R. Disrupting the circadian clock: Gene-specific effects on aging, cancer, and other phenotypes // *Aging (Albany NY).*—2011.—Vol. 3.—P. 479-493 .
 84. Zhu Y., Brown H.N., Zhang Y. et al. Period3 structural variation: a circadian biomarker associated with breast cancer in young women // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*—2005.—Vol. 14.—P. 268-270.
 85. Zhu Y., Stevens R.G., Hoffman A.F. et al. Testing the circadian gene hypothesis in prostate cancer: a population-based case-control study // *Cancer Res.*—2009.—Vol. 69.—P. 9315-9322.

Поступила в редакцию 19.04.2013