©Коллектив авторов, 2014

Вопросы онкологии, 2014. Том 60, № 2
УДК616-006-092.9:599.323.4

*В.Н. Анисимов[1], И.А. Виноградова[2], А.В. Букалев[2], И.Г. Попович[1], М.А. Забежинский[1], А.В. Панченко[1], М.Л. Тындык[1], М.Н. Юрова[1]*

# Световой десинхроноз и риск злокачественных новообразований у лабораторных животных: состояние проблемы

[1] ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
[2] Петрозаводский государственный университет

**Получены существенные экспериментальные доказательства стимулирующего влияния на развитие новообразований (перевиваемых, спонтанных и индуцируемых различными канцерогенными агентами) нарушений циркадианной функции эпифиза (светового десинхроноза), вызываемого нокаутом или мутацией часовых генов, пинеалэктомией, содержанием в условиях постоянного освещения или естественного светового режима Севера, а также моделированием джетлага у лабораторных грызунов. Разрушение супрахиазматического ядра (СХЯ) гипоталамуса стимулировало рост перевиваемых опухолей, но тормозило химический канцерогенез. В опытах на различных моделях канцерогенеза было обнаружено, что симпатэктомия (удаление верхнего шейного ганглия), световая депривация, гибернация и применение естественного гормона эпифиза мелатонина оказывает угнетающее влияние на развитие перевиваемых, спонтанных и индуцируемых опухолей различного гистогенеза.**

**Ключевые слова: световой десинхроноз, лабораторные животные, злокачественные новообразования**

Все биологические ритмы организма находятся в строгой подчиненности основному водителю ритмов, расположенному в СХЯ гипоталамуса [1,25]. Гормоном-посредником, доносящим регулирующие сигналы до органов и тканей, является мелатонин. При этом характер ответа регулируется не только уровнем гормона в крови, но и продолжительностью его ночной секреции. Кроме этого, мелатонин обеспечивает адаптацию эндогенных биоритмов к постоянно меняющимся условиям внешней среды. Регулирующая роль мелатонина универсальна для всех живых организмов, о чем свидетельствует присутствие этого гормона и четкая ритмичность его продукции у всех известных животных, начиная с одноклеточных [1,17,32]. Циркадианная система включает в себя три ключевых компонента: (1) эндогенные «часы», генерирующие циркадианный ритм; (2) афферентный путь, определяющий циркадианный ритм в соответствии с астрофизическим днем; (3) эфферентный путь, распределяющий сигналы от центрального генератора по периферическим органам. Информация о свете от сетчатки глаза передается через ретиногипоталамический путь, являющийся частью зрительного тракта, в центральные молекулярные часы, находящиеся в СХЯ. На рис. 1 представлена схема нервной регуляции эпифиза и указаны мишени для воздействия, которые позволяют изучить роль выключения или стимуляции тех или иных зве-

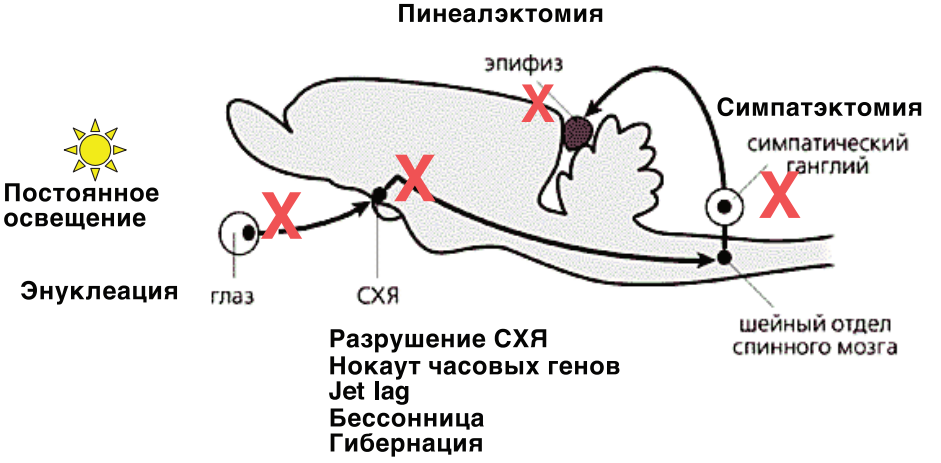


Рис. 1. Схема нервной регуляции эпифиза: мишени для воздействия

ньев в развитии новообразований. Среди таких воздействий рассмотрены последствия генетических модификаций часовых генов, электролитического разрушения СХЯ гипоталамуса, эпифизэктомии, симпатэктомии, содержания в условиях постоянного освещения или темноты, хирургической световой депривации, гибернации, моделирования десинхроноза, связанного с широтными перелетами через часовые зоны (джетлага).

## Модификации часовых генов и рак

Молекулярный часовой механизм в СХЯ составлен из взаимодействующих положительной и отрицательной обратных связей регулирующих петель нескольких (по крайней мере, их девять) основных циркадианных «часовых» генов (*Per1, Per2, Per3, Cry-1, Cry-2, Clock, Bmal1, Tim* и др.). Показано, что свет напрямую воздействует на экспрессию некоторых «часовых» генов, обеспечивающих циркадианный ритм. Эти гены регулируют функции клеток, контролирующих экспрессию генов ключевого клеточного цикла деления и генов апоптоза [76]. Мутации в некоторых часовых генах драматически сказываются на многих функциях организма и приводят к развитию различных патологических процессов. Так, нокаут гена $Per2^{-/-}$ у мышей сопровождается уменьшением продолжительности жизни, преждевременными нарушениями репродуктивной функции [50]. Мутации генов *Clock/Clock* приводят к ожирению, развитию метаболического синдрома, раннему выключению репродуктивной функции [24], тогда как выключение гена $Bmal1^{-/-}$ — к уменьшению продолжительности жизни, увеличению перекисного окисления липидов, развитию катаракты, саркопении [58]. В табл. 1 представлены сведения о влиянии модификаций циркадианных генов на развитие спонтанных опухолей у мышей. Установлено, что нокаут генов *Per1, Per2, Cry1, Cry2* и одной копии гена *Bmal1* стимулирует развитие спонтанных опухолей и увеличивает чувствительность мышей к индуцируемому ионизирующей радиацией канцерогенезу [65]. Мутации гена *Per2* ($Per2^{m/m}$) увеличивают частоту лимфом у мышей, а при комбинации с мутацией гена *Apc* приводят к существенному увеличению частоты развития полипов тонкой и толстой кишок у мутантных $Apc^{Min/+}$;$Per2^{m/m}$ мышей [92]. Интересно, что мутации в генах *Cry* предупреждают раннее развитие опухолей у мышей с мутацией гена *p53* и увеличивают продолжительность их жизни [71].

**Таблица 1. Влияние модификаций циркадианных генов на развитие опухолей у мышей**

| Генотип | Органы-мишени | Эффект* | Авторы |
|---|---|---|---|
| $Per2^{-/-}$ | Тимус | ↑ | [50] |
| $Cry1^{-/-}$; $Cry2^{-/-}$ | « | = | [51] |
| *Clock/Clock* | Лимфоидная ткань | = | [24] |
| $p53^{-/-}$;$Cry1^{-/-}$; $Cry2^{-/-}$ | Лимфоидная ткань | ↓ | [71] |
| $Bmal^{+/-}$ | Лимфоидная ткань, яичники | ↑ | [65] |
| $Bmal^{-/-}$ | Нет опухолей | = | |
| $Per2^{-/-}$ | Лимфоидная ткань, печень, яичники | ↑ | |
| $Cry1^{-/-}$; $Cry2^{+/+}$ | « | ↑ | |
| $Cry1^{-/-}$; $Cry2^{-/-}$ | « | ↑ | |
| $Per1^{-/-}$;$Per2^{m/m}$ | « | ↑ | |
| $Apc^{Min/+}$ | Тонкая и толстая кишка | ↑ | [92] |
| $Apc^{Min/+}$; $Per2^{m/+}$ | | ↑ | |
| $Apc^{Min/+}$; $Per2^{m/m}$ | | ↑ | |

* - по сравнению с мышами дикого типа или с мутациями не часовых генов; ↑ - стимуляция развития опухолей; ↓ - торможение развития опухолей; = отсутствие эффекта.

У мышей с мутацией в гене *Period2* ($mPer2^{m/m}$), регулирующем циркадианный ритм, наблюдалось увеличение частоты развития новообразований и повышенная чувствительность к γ-радиации, что проявлялось преждевременным поседением, высокой частотой опухолей и снижением апоптоза тимоцитов по сравнению с мышами дикого типа [50]. У $Cry1^{-/-}Cry2^{-/-}$мышей, в отличие от *Per2* мутантных мышей, γ-облучение не влияло на смертность особей и частоту возникновения лимфом по сравнению с облученными контрольными мышами дикого типа [51]. Фибробласты мутантных $Cry1^{-/-}Cry2^{-/-}$ мышей не отличались от фибробластов контрольных мышей дикого типа по чувствительности ДНК к действию ионизирующей радиации и ультрафиолетового облучения.

В нашей лаборатории было обнаружено, что относительный уровень экспрессии гена *Per1* достоверно снижен в опухолевой ткани молочной железы мышей в возрасте от 8 до 15 мес. по сравнению с нормальной тканью печени животных ($p<0,05$) [10]. Экспрессия гена *Cry1* у мышей в возрасте от 8,5 до 15 мес. достоверно не отличалась в этих тканях. Однако у мышей в возрасте 8 мес. в опухолевой ткани экспрессия данного гена была в 1,4 раза выше, чем в печени ($p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют о снижении экспрессии генов циркадианного ритма *Per1* и *Per2* в аденокарциномах молочной железы у трансгенных мышей HER-2/neu. M. Sotak и соавт. [83] выявили снижение экспрессии циркадианной ритмичности генов *Per1, Per2, Bmal1, Rev-Erbα* и *Dbr* в опухолях толстой кишки и окружающей опухоли ткани, индуцированных азоксиметаном (АОМ). С этими наблюдениями согласуются данные о нарушениях циркадианных ритмов биогенных аминов в гипоталамусе крыс и суточных ритмов гипоталамической ре-

гуляции репродуктивной функции крыс при введении 1,2-диметилгидразина (ДМГ) [2,3]. Было показано, что экспрессия генов *Per1* и *Per2* не обеспечивает цирадианный ритм в сингенных опухолях молочной железы, перевитых мышам C3HFeJ/HeB [94]. Сверхэкспрессия *mPer2* вызывает апоптоз в перевиваемых карциномах легкого Льюис и молочной железы EMT6, но не в нормальных клетках линии NIH 3T3 [54].

## Влияние разрушения супрахиазматического ядра (СХЯ) гипоталамуса на опухолевый рост

У самок крыс в возрасте 4-5 мес. с помощью стереотаксического прибора электролитически разрушали СХЯ гипоталамуса и, начиная через 40-50 дней после операции, вводили внутривенно 7,12-диметилбенз(а)антрацен (ДМБА) по 1,5 мг 6 раз с недельным интервалом. У крыс с разрушенным СХЯ лишь в 1 из 43 случаев (2,3%) развилась аденокарцинома молочной железы, тогда как в контрольной группе они были обнаружены у 19 из 35 животных (54,3%) [15]. Во второй серии опытов разрушение СХЯ производили через 10-15 дней после последнего введения канцерогена. Опухоли молочной железы развились у 3 из 22 подопытных крыс (13,4%), тогда как в контроле — у 19 из 26 самок (73%). У самцов мышей производили билатеральное разрушение СХЯ гипоталамуса и прививали им остеосаркому Glasgow или перевиваемую аденокарциному поджелудочной железы P03. Обе опухоли быстрее росли и достигали больших размеров у мышей с разрушенными СХЯ по сравнению с контрольными (ложнооперированными) животными [49]. Таким образом, разрушение СХЯ тормозит канцерогенез молочных желез, индуцируемый ДМБА у крыс, но оказывает промотирующее действие на рост перевиваемых опухолей.

## Влияние эпифизэктомии на развитие перевиваемых и индуцированных опухолей

Хирургическое удаление эпифиза приводит к снижению уровня мелатонина в крови и является единственным средством полного устранения мелатонинового сигнала, исходящего из эпифиза, без повреждения циркадианного ритмоводителя в СХЯ гипоталамуса. Следует отметить, что у эпифизэктомированных животных отсутствует не только мелатонин, но и неидентифицированные пептиды, продуцируемые эпифизом и обладающие геропротекторным, антиканцерогенным и противоопухолевым эффектами [18,29]. Поэтому эффекты эпифизэктомии, в частности, усиление роста опухолей у пинеалэктомированных животных, нельзя объяснять исключительно отсутствием мелатонинового сигнала. Экстрапинельный мелатонин, продуцируемый энтерохромафинными клетками кишечника, не подвержен циркадианным колебаниям [25]. На различных моделях перевиваемых опухолей показано, что эпифизэктомия ускоряет их рост (табл. 2). При этом часто усиливается процесс метастазирования, увеличивается митотическая активность в опухоли и уменьшается продолжительность жизни животных с опухолью. Не было обнаружено модифицирующего влияния эпифизэктомии на рост медленно растущей опухоли предстательной железы Dunning R3327 у крыс [88].

**Таблица 2. Влияние эпифизэктомии на развитие перевиваемых опухолей у лабораторных животных**

| Вид, линия | Опухоль | Эффект | Авторы |
|---|---|---|---|
| Крысы | Саркома | ↑ | [46,57] |
| Крысы Sprague-Dawley | Yoshida | ↑ | [62] |
| Мыши Swiss | Карцинома Эрлиха | ↑ | [34] |
| Крысы Holtzman | Метилхолантреновая фибросаркома | ↑ | [27] |
| Крысы Buffalo | Гепатома Морриса 788CTC | ↑ | [37] |
| Хомячки | Опухоль яичника | ↑ | [43] |
| Крысы Sprague-Dawley | Карциносаркома Уокера 256 | ↑ | [80] |
| Крысы Holtzman | Карциносаркома Уокера 256 | ↑ | [27] |
| Сирийские хомячки | Меланоцитарная меланома-1 | ↑ | [43,45,84] |
| Крысы Copenhagen-Fischer F1 | Рак предстательной железы Dunning R3327 | = | [88] |
| Крысы Wistar | Злокачественная эпителиома матки Герена | ↑ | [66] |

↑ - стимуляция роста опухоли; = отсутствие эффекта..

Пинеалэктомия самок крыс, произведенная неонатально, на 25-й или 58-й дни жизни не оказала существенного влияния на канцерогенез молочных желез, индуцированный введением ДМБА [26,41,59,63]. L. Tamarkin и соавт. [86] подвергали самок крыс эпифизэктомиии на 20-й день жизни и в возрасте 50 дней вводили им через зонд в желудок 7, 10 или 15 мг ДМБА. Через 2 мес. после введения канцерогена в дозе 7 мг у крыс, подвергшихся эпифизэктомии, опухоли молочной железы были выявлены в 48% случаев, тогда как к этому сроку у ложнооперированных самок ни одной опухоли не развилось. Через 8 мес. опыта опухоли развились, соответственно, у 88% эпифизэктомировнных и у 22% контрольных крыс. У крыс, которым ДМБА вводили в дозе 10 мг, влияние эпифизэктомии было выражено слабее, и оно полностью отсутствовало при введении 15 мг канцерогена. Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что при воздействии канцерогена в большой дозе влияние может не быть выявлено, как это наблюдалось в опытах других авторов,

вводивших ДМБА в больших дозах (от 10 до 25 мг на крысу). Таким образом, полученные на различных моделях данные свидетельствуют о том, что удаление эпифиза, как правило, ускоряет развитие перевиваемых и индуцируемых канцерогенами опухолей у крыс и мышей (табл. 2 и 3). W.B. Quay [73] описал развитие опухолей гипофиза у эпифизэктомированных крыс.

**Таблица 3. Влияние эпифизэктомии на химический канцерогенез у лабораторных животных**

| Вид, линия | Канцероген | Орган-мишень | Эффект | Авторы |
|---|---|---|---|---|
| Крысы Wistar | ДМБА | Молочная железа | = | [63] |
| Крысы Sprague-Dawley | ДМБА | Молочная железа | = | [26] |
| Крысы Sprague-Dawley | ДМБА | Молочная железа | ↑ | [86] |
| Крысы Holtzman | ДМБА | Молочная железа | = | [59,82] |
| Крысы Holtzman | ДМБА | Молочная железа | ↑ | [85] |
| Крысы Sprague-Dawley | НММ | Молочная железа | = | [38] |
| Крысы F344 | НММ | Молочная железа | = | [89] |

↑ - Увеличение частоты и/ или множественности развития опухолей или уменьшение их латентного периода; = - отсутствие статистически значимого различия.

## Влияние симпатэктомии на опухолевый рост

У млекопитающих верхний шейный ганглий (ВШГ) является составной частью нервного пути, передающего информацию об определяющем ритм продукции мелатонина световом сигнале с СХЯ гипоталамуса на эпифиз [35]. При удалении ВШГ наблюдается элиминация не только угнетающих, но и стимулирующих сигналов, передающихся на систему, регулирующую ритм продукции мелатонина. Хирургическое удаление ВШГ, а также его комбинация с хирургическим удалением глазных яблок и обонятельных луковиц (ослепление + аносмия) существенно угнетают канцерогенез молочной железы, индуцируемый ДМБА у самок крыс [39].

Крысы линии Dark Agouti получали в течение 19 недель с питьевой водой канцероген 4-нитрохинолин-1-оксид (4-НХО), вызывающий у них опухоли языка. Через 11 недель после начала воздействия части животных производили хирургическое одностороннее удаление ВШГ, другой части производили двухстороннюю симпатэктомию, оставшимся крысам выполняли ложную операцию. Через 19 недель опыта было установлено, что развившиеся у билатерально симпатэктомированных крыс опухоли языка были меньшего размера, росли более диффузно и были менее инвазивны, чем большие экзофитные опухоли у ложнооперированных крыс [74]. Полученные данные свидетельствуют о том, что депривация симпатической иннервации эпифиза, препятствует канцерогенезу по крайней мере двух локализаций – молочной железы и языка. В последующем авторы изучили экспрессию 280 генов в опухолях языка, развившихся у крыс с удаленным ВШГ и ложнооперированных. Среди них были гены, ассоциированные с клеточной адгезиеий, сигналингом, структурой, пролиферацией, метаболизмом, ангиогенезом, развитием и иммунитетом. Были идентифицированы 34 гена, вовлеченные в канцерогенез, экспрессия которых не различалась существенно между опухолями у симпатэктомированных и в языке ложнооперированных крыс, однако отличалась от экспрессии в опухолях языка у ложнооперированных животных [75]. Экспрессия нескольких онкогенов была увеличена более, чем в 3 раза в опухолях у ложнооперированных животных, но не изменялась в опухолях языка у симпатэктомированных крыс, что позволяет предполагать, что эти гены могут иметь отношение к канцерогенезу языка крыс.

## Влияние постоянного освещения на развитие опухолей

Содержание лабораторных грызунов в условиях постоянного освещения (LL) оказывало стимулирующее влияние на рост большинства перевиваемых опухолей различного гистогенеза (табл. 4) и развитие спонтанных и индуцируемых аденокарцином молочной железы (табл. 5). У самок трансгенных HER-2/neu мышей, содержавшихся в условиях постоянного освещения (LL) интенсивностью 300 или 2500 лк, частота, множественность и размеры опухолей были пропорциональны его интенсивности [31]. У низкораковых мышей линии CBA при LL наблюдалось усиление канцерогенеза, проявлявшееся большей частотой аденокарцином легких, гепатокарцином и лимфом [19].

**Таблица 4. Влияние постоянного освещения на развитие перевиваемых опухолей у лабораторных животных**

| Вид, линия | Опухоль | Эффект | Авторы |
|---|---|---|---|
| Крысы Buffalo | Гепатома Морриса 7288CTC | ↑ | [35,44] |
| Мыши C57BL/6 | Рак предстательной железы TRAMP-C2 | ↑ | [52] |
| Мыши C57BL/6 | Меланома HFH18 | ↑ | [61] |
| Мыши C57BL/6 | Меланома B16 | ↑ | [70] |
| Мыши B6D2F1 | Остеосаркома Glasgow | = | [47] |
| Бестимусные голые мыши | Рак молочной железы человека MCF-7 ($ER^+/PrR^+$; MT1/MT2) | ↑ | [36] |
| | Рак молочной железы человека MCF-7 ($ER^-/PrR^-$; MT1/MT2) | ↑ | [35] |
| | Рак шейки матки человека HeLa | ↑ | [93] |

↑ - стимуляция роста опухоли; = отсутствие эффекта.

**Таблица 5. Влияние постоянного освещения на спонтанный и индуцированный канцерогенез у лабораторных животных**

| Вид, линия | Канцероген-ный агент | Орган-ми-шень | Эффект | Авторы |
|---|---|---|---|---|
| Мыши C3H-A | Спонтанные | Молочная железа | ↑ | [56] |
| Мыши CBA | Спонтанные | Легкие, печень, кро-ветворная система | ↑ | [19] |
| Мыши FVB/N | HER-2/neu | Молочная железа | ↑ | [31] |
| Мыши 129/Sv | Спонтанные | Матка | ↑ | [72] |
| Крысы | Спонтанные | Молочная железа | ↑ | [13] |
| Крысы BDII/Han | Спонтанные | Матка | ↑ | [28] |
| Крысы LIO | Спонтанные | Молочная железа | ↑ | [91] |
| Крысы | ДМБА | Молочная железа | ↑ | [15] |
| Крысы Sprague-Dawley | ДМБА | Молочная железа, яичники | ↑ | [40,53,60] |
| Крысы Holtzman | ДМБА | Молочная железа | ↑ | [60] |
| Крысы Wistar | НММ | Молочная железа | ↑ | [5,22] |
| Крысы LIO | ДМГ | Толстая кишка | ↑ | [14] |
| Крысы Wistar | НДЭА | Печень | ↑ | [90] |
| Крысы Wistar | НДЭА | Печень | ↓ | [55] |
| Крысы Wistar | НЭМ транс-плацентарно | Периферическая нервная система; почки | ↑ | [33] |

Примечания: ДМБА - 7,12-диметилбенз(а)антрацен; ДМГ – 1,2-диметилгидразин;
НДЭА - N-нитрозодиэтиламин; НММ –N-нитрозометилмочевина; НЭМ –N-нитрозоэтилмочевина
*↑ - увеличение частоты развития и/или уменьшение латентного периода опухолей.

Постоянное освещение существенно усиливало трансплацентарный канцерогенез у крыс, индуцированный введением НЭМ, что проявлялось увеличением частоты развития опухолей и уменьшением среднего латентного периода обнаружения опухолей по сравнению с режимом LD [33]. Нарушение циркадных ритмов организма при LL оказывало также стимулирующий эффект на канцерогенез в печени, индуцируемый N-нитрозодиэтиламином (НДЭА) у самцов крыс Вистар [90]. Частота индуцируемых НДЭА позитивных по плацентарной форме глутатион S-трансферазы (GST-P) фокусов пролиферации в печени крыс, которых содержали предварительно 8 дней в условиях LL, а затем вводили ДЭНА, была меньше, чем при введении канцерогена крысам, содержавшимся при LD режиме [55]. Причины различий в результате этих двух опытов не ясны. Возможно, что они обусловлены способом введения канцерогена – с питьевой водой в первом случае и однократное внутрибрюшинное введение во втором.

А.В. Панченко [14] наблюдал существенное увеличение количества аденокарцином в восходящем и нисходящем отделах толстой кишки при введении ДМГ крысам в условиях постоянного освещения по сравнению с количеством аналогичных опухолей у крыс, содержащихся в условиях стандартного освещения и также получивших инъекции ДМГ. Интересно, что неонатальная эпифизэктомия приводила к увеличению пролиферативной активности в криптах нисходящей толстой кишки [42].

## Влияние световой депривации на опухолевый рост

Данные о влиянии световой депривации на рост перевиваемых опухолей представлены в табл. 6. У крыс, которых длительно содержали в темном помещении, прививаемость карциномы Уокера-256 была ниже, а продолжительность жизни больше, чем при содержании при LD освещении [87]. Хирургическая световая депривация (ХСД) не оказывала влияния на рост карциномы молочной железы А-755 у мышей линии C57BL и лимфосаркомы Плисса у крыс, но угнетала рост карциномы легкого Льюис у мышей и карциномы Уокера-256 у крыс [23]. Митотический индекс в опухолях у животных, подвергшихся ХСД, был снижен, соответственно, на 37% и 59%. Г.С. Васильева и соавт. [6] отметили, что постоянное пребывание в темноте крыс с привитыми лимфосаркомой Плисса или слизистым раком РС-1 тормозит рост опухолей. А.К. Кураласов [11,12] наблюдал торможение роста перевиваемого рака молочной железы при DD режиме. При этом усиливался противоопухолевый эффект таких препаратов, как синэстрол, тамоксифен, андрогены, тио-ТЕФА, циклофосфамид, ЦМФ, тио-ТЕФА+синэстрол.

**Таблица 6. Влияние световой депривации на развитие перевиваемых опухолей у лабораторных животных**

| Вид, линия | Тип световой депривациии | Опухоль | Эффект | Авторы |
|---|---|---|---|---|
| Крысы | DD | Карцинома Уокера-256 | ↓ | [87] |
| Крысы | ХСД | Карцинома Уокера-256 | ↓ | [23] |
| Крысы | DD | РМК-1 | ↓ | [11,12] |
| Крысы | ХСД | Лимфосарко-ма Плисса | = | [23] |
| Крысы | ХСД | Лимфосарко-ма Плисса | ↓ | [6] |
| Крысы | ХСД | Слизистый рак РС-1 | ↓ | [6] |
| Мыши C57BL | ХДС | Аденокарци-нома молоч-ной железы А-755 | = | [23] |

Примечания: DD - круглосуточное содержание в темноте; ХСД – хирургическая световая депривация (удаление глазных яблок). ↓ - торможение роста опухоли; = отсутствие эффекта..

Содержание животных в темноте или ХСД угнетали спонтанный или индуцируемый различными агентами канцерогенез у мышей, крыс и хомячков (табл. 7).

**Таблица 7. Влияние световой депривации на спонтанный и индуцированный канцерогенез у лабораторных животных**

| Тип световой депривации | Канцерогенный агент | Орган-мишень | Эффект* | Авторы |
|---|---|---|---|---|
| Крысы | | | | |
| DD | ДМБА | Молочная железа | ↓ | [11,12] |
| ХСД+АО, холодовой стресс или недоедание | ДМБА | Молочная железа | ↓ | [81] |
| ХСД | ДМБА | Молочная железа | ↓ | [37] |
| ХСД | НММ | Молочная железа | ↓ | [22,23] |
| DD | НММ | Молочная железа | ↓ | [5] |
| ХСД | ДЭС | Гипофиз | ↓ | [64] |
| DD | НЭМ тр/пл. | Почки, нервная система | ↓ | [33] |
| DD | ДЭНА | Печень | ↓ | [55] |
| DD | ДМГ | Толстая кишка | ↓ | [14] |
| DD | спонтанные | Все опухоли | ↓ | [7, 91] |
| ***Хомячки*** | | | | |
| ХСД | ДЭС | Почки | ↓ | [68] |
| ***Мыши*** | | | | |
| ХСД | HER-2/neu | Молочная железа | ↓ | [4] |

Примечания: см. таблицу 5.
↓ - снижение частоты развития и/или увеличение латентного периода опухолей.

Самок трансгенных HER-2/neu мышей в возрасте 2 мес. подвергали ХСД или ложной операции. Число мышей-опухоленосителей в группе ХДС до возраста 7 мес. было в 2 раза меньше, чем в контроле, однако к концу периода наблюдения эти показатели практически сравнялись. В группе ХСД были больше множественность и размеры опухолей, чем в контрольной группе [4]. Самки крыс в 1-месячном возрасте были повергнуты ХСД и через 2 недели им однократно внутривенно ввели НММ в дозе 50 мг/кг [9]. Одновременно НММ была введена зрячим животным. Частота развития злокачественных опухолей у ХСД крыс составила 33% против 75% в контроле ($p<0,05$), а латентный период их развития увеличился по сравнению с контролем в 1,6 раза.

Крысам-самцам вводили ДМГ в дозе 21 мг/кг 5 раз с недельным интервалом и содержали при LD или DD режимах. Через 20 недель после последней инъекции канцерогена животных умерщвляли и подвергали аутопсии. Содержание крыс в темноте сопровождалось существенным угнетением канцерогенеза в толстой кишке. Так, число крыс с опухолями в контроле составило 89% против 63% в группе DD, тогда как в нисходящем отделе толстой кишки аденокарциномы развились в 47% и 11% случаев, соответственно ($p<0,01$), причем в 2,5 раза снижалась множественность развившихся новообразований [14]. У крыс группы DD были выше степень дифференцировки и меньше пролиферативная активность, а также степень инвазивности аденокарцином толстой кишки, по сравнению с контролем. Частота индуцируемых НДЭА позитивных по плацентарной форме глутатион S-трансферазе фокусов пролиферации в печени крыс, которых содержали предварительно 18 дней в условиях DD, а затем вводили НДЭА, чем при введении канцерогена крысам, содержавшимся при LD режиме [55].

Самок крыс спаривали с самцами и с 1-го дня беременности помещали в условия LD или DD светового режима. На 18-й или 19-й день беременности животным вводили внутривенно НЭМ в дозе 80 мг/кг. Потомство находилось с кормящими самками в течение 1 мес. при том же световом режиме, а затем крысят отсаживали от матерей и содержали при LD до их естественной гибели. Частота развития всех новообразований, опухолей нервной системы и почек была существенно ниже в DD группе по сравнению с LD группой. При этом в темноте существенно увеличивалась выживаемость крыс с опухолями [33].

По данным И.А. Виноградовой и соавт. [7,91] средняя продолжительность жизни самок крыс, с 1-мес. возраста содержавшихся в условиях DD была на 9,5% меньшей, а максимальная продолжительность жизни — на 3 мес. большей, чем в контроле. При этом, частота всех спонтанных опухолей у самок крыс группы DD была в 2.1 раза меньшей, а частота злокачественных опухолей – в 2,6 раза меньшей, чем в группе LD. У самцов группы DD средняя и максимальная продолжительность жизни, частота всех или только злокачественных опухолей не отличалась от соответствующих показателей у крыс контрольной LD группы. Таким образом, опыты с грызунами убедительно свидетельствуют об ингибирующем действии световой депривации на канцерогенез.

## Гибернация и рак

Большой интерес представляют данные о влиянии длительного сна (спячки) на возникновение и рост опухолей у закавказских хомяков *(Mesocricetus brandti*). Хомякам внутримышечно вводили по 1 мг ДМБА и часть животных переносили в темное помещение с пониженной температурой. Оказалось, что у значительного числа животных, которые в течение разных

сроков находились в состоянии спячки, опухоли (саркомы) возникали значительно позднее, чем у животных контрольных или находившихся при пониженной температуре, но не спавших [8].

**Таблица 8. Влияние гибернации на спонтанный и индуцированный химическими агентами канцерогенез**

| Вид | Канцерогенный агент | Орган-мишень | Эффект | Авторы |
|---|---|---|---|---|
| Закавказский хомяк | ДМБА | Мягкие ткани | ↓ | [8] |
| Европейский хомячок | НДЭА | Легкие | ↓ | [69,79] |
| | ди-изопропанолнитрозамин | Респираторный тракт, печень, поджелудочная железа | ↓ | [78] |
| | N-нитрозо-2,6-диметилморфолин | Респираторный тракт, печень, почки | ↓ | [16] |
| | Спонтанные опухоли | « | ↓ | [16] |

Было установлено, что в СХЯ Европейских хомячков в период глубокой гибернации отсутствует циркадианный ритм экспрессии часовых генов *Per1, Per2* и *Bmal1*. Активность фермента арилалкиламино-N-ацетилтрансферазы, контролирующего ночную продукцию мелатонина в эпифизе, также не претерпевала циркадианных вариаций, а была постоянно высокой в течение суток [77]. Гибернирующие Европейские хомячки были устойчивее к канцерогенезу, вызванному введением N-нитрозодиэтиламина [79] или ди-изопропанолнитрозамина [78]. Средняя продолжительность жизни Европейских хомячков, подвергавшихся гибернации в течение 12 недель помещением в условия пониженной температуры (4 °С) была на 48% больше, чем у не подвергавшихся гибернации. При этом, если у впадавших в спячку хомячков ни в одном случае ни у самцов, ни у самок, доживших до времени смерти максимально прожившего животного в подопытной группе (35 недель после начала опыта), спонтанных опухолей не было обнаружено, то в контрольной (не гибернировавшей) группе они были выявлены у 87% самцов и 53% самок [16]. При введении N-нитрозо-2,6-диметилморфолина не впадавшим в спячку Европейским хомячкам опухоли различных локализаций развивались у 80% самцов и 93% самок, со значительно более коротким латентным периодом, по сравнению со спонтанными опухолями. Гибернация не сказывалась существенно на частоте или спектре развившихся под влиянием этого канцерогена опухолей, однако опухоли появлялись у них позднее, множественность их была меньше, а продолжительность жизни большей, чем это наблюдалось у негибернировавших хомячков [16]. Таким образом, гибернация угнетала как спонтанный, так и индуцируемый различными химическими агентами канцерогенез у хомячков (табл. 8 ).

## Джетлаг и рост опухолей в эксперименте

Мышей с перевитыми карциномой Эрлиха или саркомой-180 содержали при сменяющих каждые 3 дня световых режимах: LD 14:10 и DL 10:14, что приводило к уменьшению продолжительности их жизни, ускорению роста опухолей и угнетению иммунной системы, тогда как применение мелатонина устраняло негативные эффекты постоянной смены режимов освещения [67]. В экспериментах на мышах-самцах B6D2F1 хронический джетлаг моделировали, смещая каждые 2 дня на 8 часов вперед начало стандартного режима освещения LD12:12 [47]. В предварительных экспериментах было показано, что такая схема приводит к наиболее выраженным нарушениям циркадианного ритма в организме мышей. Через 10 дней после начала такого светового режима животным подопытной и контрольной группы перевивали остеосаркому Glasgow. Опухоль росла значительно быстрее у мышей, подвергнутых воздействию хронического джетлага [47]

В другой серии опытов, выполненной по той же схеме, на 12-й день после перевивки остеосаркомы она весила в контроле в среднем 1317 мг и в подопытной 1997 мг (+52%; p=0,04). Экспериментальный хронический джетлаг подавлял циркадианный ритм часовых генов *Rev-erbα* и *Bmal1* и угнетал и сдвигал ритм экспрессии гена *Per2* в печени мышей, что сопровождалось выраженной дерепрессией c-Myc, тогда как P53 был подавлен. В ткани опухоли у мышей контрольной группы (LD12:12) экспрессия мРНК генов *Rev-erbα, Per2* и *Bmal1* была снижена по сравнению с их экспрессией в печени. Хронический джетлаг подавлял ритм этих мРНК в опухолях [48]. Самцам мышей вводили ДЭНА в дозе 10 мг/кг/день и подвергали воздействию хронического джетлага. Частота опухолей печени была выше, а их размеры в 2 раза больше у мышей с нарушенным циркадианным ритмом по сравнению с контролем [49].

У мышей с нокаутным геном $p53^{-/-}$, подвергшихся хроническому джетлагу, существенно увеличивалась частота развития гиперплазии печени и слюнных желез, опухолей яичников, почек, кишечника, поджелудочной железы, остеосарком, лимфом и гепатоцеллюлярных раков по сравнению с животными, содержавшимися при LD режиме [65]. Таким образом, результаты экспериментального моделирования хронического джетлага на мышах подтвержда-

ют выводы эпидемиологических исследований об увеличении риска развития рака у пилотов и членов экипажей самолетов, длительное время выполнявших дальние перелеты через несколько часовых зон.

### Влияние светового режима на показатели биологического возраста, продолжительность жизни и возрастную патологию

Нами впервые было изучено влияние естественного режима освещения Севера (NL) на динамику прижизненной заболеваемости, а также частоту спонтанных опухолей и неопухолевой патологии у крыс в сравнении с эффектами постоянного освещения (LL), световой депривации (DD) и стандартного режима (LD). На широте Петрозаводска (61°49’ с.ш.) наблюдается своеобразный фотопериодизм, проявляющийся длинным световым днём в весенне-летний период (с середины мая до середины июля – сезон «белых ночей») и короткой продолжительностью дня в осенне-зимний период (4,5 час.). Было установлено [7,91], что содержание животных с возраста 25 дней в условиях LL и NL сопровождается у самок увеличением частоты воспалительных заболеваний и спонтанных опухолей (2,9 и 3,3 заболеваний на одну крысу, соответственно), расширению спектра неопухолевой патологии по сравнению с животными, находившимися в условиях LD (1,72 заболеваний на одну крысу). Световая депривация (DD) приводила к существенному снижению частоты развития различных видов онкопатологии и неопухолевых заболеваний (1,06 заболеваний на одну крысу) по сравнению с особями, содержавшимися при LD. Аналогичные результаты были получены в опытах на самцах крыс.

В табл. 9 приведены суммарные данные о влиянии нарушений фотопериодизма на показатели биологического возраста и заболеваемость у крыс. У крыс, находящихся в условиях NL, наблюдались снижение прироста массы тела, увеличение количества потребляемого корма и времени полового созревания, повышенная заболеваемость пневмонией, конъюнктивитами, кератитами, ринитами, отитами катарактой, инфекциями мочевыделительной системы и ЖКТ; повышен спонтанный канцерогенез; в крови был повышен уровень пролактина, С-пептида, тироксина, глюкозы, холестерина, бета-липопротеидов, мочевины и креатинина с одновременным снижением содержания общего белка, ТТГ, трийодтиронина и КСГ; в печени снижена активность каталазы и АОС в целом. В почках снижено содержание СОД, повышено содержание каталазы. В сердце снижена активность АОС, содержание белка. В скелетной мышце снижена активность АОС, каталазы, СОД, белка. У самок наблюдалось снижение веса, ускоренное старение эстральной функции, снижение продолжительности жизни. У самцов имело место повышение массы тела, удлинение фазы прогрессивного роста и предстарческого периода, укорочение фазы стабильного роста и более раннее наступление старческого периода; снижение диуреза, укорочение времени появления и увеличение количества глюкозы и кетонов в моче; повышение двигательной активности и психоэмоционального поведения, снижение умственной и физической работоспособности. NL режим способствовал более раннему созреванию организма, сокращению стабильного периода жизни, нарушению гомеостаза, увеличению темпов старения, сокращению продолжительности жизни и повышал риск развития спонтанных новообразований. Угнетение функции эпифиза во время «белых ночей» вело к нарушению функционирования «биологических часов» организма, основной функцией которых является «подстройка» биологических ритмов функционирования организма к циклу «свет-темнота».

Практически такие же изменения изученных показателей наблюдались у крыс, содержавшихся при постоянном освещении, тогда как постоянная темнота способствовала задержке полового созревания, увеличению продолжительности жизни, снижению темпов старения организма и риска развития опухолей (табл. 9).

### Влияние мелатонина на развитие опухолей у животных

В опытах на различных моделях индуцированного химического канцерогенеза было обнаружено, 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 [20,21,29,30]. Установлено, что мелатонин препятствует процессам, ведущим к старению и раку, как на системном, так и на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях. 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 угнетает пролиферативную активность клеток и повышает уровень апоптоза, препятствуя возникновению и развитию опухолевого

**Таблица 9. Суммарная оценка влияния световых режимов на показатели гомеостаза, биомаркеры старения, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у крыс [7,91]**

| Показатель | Пол | Световой режим | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Естественное освещение (NL) | Постоянное освещение (LL) | Световая депривация (DD) |
| Масса тела | Самцы | ↑ | = | = |
| | Самки | ↓ | ↓ | ↓ |
| Прирост массы тела | оба пола | ↓ | ↓ | ↑ |
| Прогрессивный рост | Самцы | ↑ | ↓ | ↑ |
| Стабильный рост | Самцы | ↓ | ↓ | ↓ |
| Предстарческий период | Самцы | ↑ | ↑ | ↑ |
| Наступление старческого периода | Самцы | ↑ | ↑ | ↓ |
| Потребление корма | оба пола | ↑ | ↑ | ↓ |
| Потребление воды | Самцы | = | = | = |
| Время полового созревания | оба пола | ↑ | ↑ | ↓ |
| Старение эстральной функции | Самки | ↑ | ↑ | ↓ |
| Диурез | Самцы | ↓ | ↓ | ↓ |
| Заболеваемость | оба пола | ↑ | ↑ | ↓ |
| **Биохимические показатели мочи** | | | | |
| Глюкоза (время появления) | Самцы | ↑ (раньше) | ↑ (раньше) | ↓ (позже) |
| Кетоны (время появления) | Самцы | ↑ (раньше) | ↑ (раньше) | ↑ (раньше) |
| **Поведенческие, психоэмоциональные и когнитивные функции, работоспособность** | | | | |
| Двигательная активность | Самцы | ↑ | ↑ | ↓ |
| Психоэмоциональные проявления | Самцы | ↑ | ↑ | ↓ |
| Когнитивная функция | Самцы | ↓ | ↓ | = |
| Динамическая выносливость | Самцы | ↓ | ↓ | ↑ |
| Статическая выносливость | Самцы | ↓ | ↓ | ↓ |
| Биохимические показатели крови | | | | |
| Глюкоза | оба пола | ↑ | ↑ | = |
| Холестерин | оба пола | ↑ | ↑ | = |
| Бета-липопротеиды | оба пола | ↑ | ↑ | = |
| Общий белок | оба пола | ↓ | ↓ | ↑ |
| Мочевина | оба пола | ↑ | ↑ | = |
| Креатинин | оба пола | ↑ | ↑ | = |
| Натрий | оба пола | = | = | = |
| Калий | оба пола | = | ↓ | ↑ |
| **Уровень гормонов в крови** | | | | |
| Пролактин | оба пола | ↑ | ↑ | ↓ |
| С–пептид | оба пола | ↑ | ↑ | = |
| Тиреотропный гормон | оба пола | ↓ | ↓ | = |
| Тироксин | оба пола | ↑ | ↑ | = |
| Трийодтиронин | оба пола | ↓ | = | ↑ |
| Коэффициент стабильности гомеостаза | оба пола | ↓ | ↓ | ↑ |
| **Антиоксидантная система** | | | | |
| Печень | оба пола | ↓ | = | = |
| Почки | оба пола | = | ↓ | = |
| Сердце | оба пола | ↓ | ↓ | = |
| Скелетная мышца | оба пола | ↓ | ↓ | = |
| Продолжительность жизни | Самцы | = | = | = |
| | Самки | ↓ | ↓ | ↑ |
| Спонтанный канцерогенез | оба пола | ↑ | ↑ | ↓ |

*Примечания.* ↑ – увеличение эффекта ; ↓ – снижение эффекта = – нет влияния.

процесса у животных, находящихся в условиях как обычного режима освещения, так и при постоянном освещении [20,21,29,30]. Есть все основания полагать, что применение мелатонина с целью профилактики рака может оказаться весьма эффективным, особенно в северных регионах, где летом имеют место «белые ночи», а в течение долгой полярной ночи – световое загрязнение.

***

*Работа поддержана грантом Президента РФ НШ 6383.2012.4.*

ЛИТЕРАТУРА


1. Анисимов В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма // Успехи физиол. наук. — 2008. — Т. 39. — N 4. — С. 40-65.
2. Арутюнян А.В., Керкешко Г.О., Степанов М.Г. и др. Нарушение циркадианных ритмов биогенных аминов в гипоталамусе крыс при введении 1,2-диметилгидразина // Вопр. онкол. — 2001. — Т. 47. — С. 608-615.
3. Арутюнян А.В., Керкешко Г.О., Анисимов В.Н и др. Нейротропные эффекты канцерогена 1,2- диметилгидразина: нарушение суточных ритмов гипоталамической регуляции репродуктивной функции крыс // Нейрохимия. — 2001. — Т. 18. — № 3. — С. 227-234.
4. Батурин Д.А., Алимова И.Н., Попович И.Г. и др. Влияние световой депривации на показатели гомеостаза, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у трансгенных мышей HER-2/neu // Вопр. онкол. — 2004. — Т. 50. — С. 332-338.
5. Бениашвили Д.Ш., Биланишвили В.Г., Менабде М.З. и др. Модифицирующее влияние режима освещения и электромагнитных полей на развитие опухолей молочной железы, индуцируемых N-нитрозометилмочевиной у самок крыс // Вопр. онкол. — 1993. — Т. 39. — С. 52-60.
6. Васильева Г.С., Ефимов Г.Л., Коваленко В.Н. Влияние различных световых режимов содержания животных на развитие трансплантируемых опухолей // Экспер. онкол. — 1982. — Т. 4.- С. 74.
7. Виноградова И.А., Анисимов В.Н. Световой режим Севера и возрастная патология. – Петрозаводск: Петро-Пресс. — 2012. – 128 с.
8. Георгадзе Г.Е., Медведев Н.Н. О влиянии длительного сна (спячки) на возникновение и рост злокачественных опухолей у закавказских хомяков (Mesocricetus brandti) // Доклады АН СССР, 1952. — Т. 83. — С. 761-764.
9. Жукова О.В., Анисимов В.Н. Влияние световой депривации на канцерогенез, индуцированный N-нитрозометилмочевиной у самок крыс // Вопр. онкол. — 1994. — Т. 40. — С.71-75.
10. Коломейчук С.Н., Гуров Э.В., Пискунова Т.С. и др. Экспрессия циркадианных генов Per1 и Per2 в тканях печени и опухоли молочной железы у трансгенных мышей HER-2/neu разного возраста // Бюлл. экспер. биол. — 2011. — Т. 151. — № 2. — С. 190-192.
11. Кураласов А.К. Модифицирующий эффект темноты на рост рака молочной железы и на эффективность экспериментальной гормонотерапии // Бюлл. экспер. биол. мед. — 1975. — Т.80. — № 7. — С.82-84.
12. Кураласов А.К. Влияние темновой адаптации на канцерогенез и эффективность лечения индуцированной ДМБА опухоли молочной железы // Известия АН КазССР. Сер.биол. — 1979. — № 4. — С. 79-82.
13. Лазарев Н.И., Ирд Е.А., Смирнова И.О. Экспериментальные модели эндокринных гинекологических заболеваний. М.: Медицина. — 1976. — 176 с.
14. Панченко А.В., Петрищев Н.Н., Кветной И.М., Анисимов В.Н. Канцерогенез толстой кишки у крыс в условиях различных режимов освещения // Вопр. онкол. — 2008. — Т. 54. — С. 332-336.
15. Хаецкий И.К. Влияние гипоталамо-гипофизарных нарушений, вызываемых постоянным освещением, на развитие индуцированных опухолей молочных желез у крыс // Вопр. эксперимент. онкол. Вып.1. — Киев: Здоров'я. — 1965. — С. 87-93.
16. Althoff J., Mohr U., Lijinsky W. Comparative study on the carcinogenicity of N-nitroso-2,3-dymethylmorpholine in the European hamster // J. Cancer Res. Clin. Oncol. — 1985. — Vol. 109. — P. 183-191.
17. Anisimov V.N. Light pollution, reproductive function and cancer risk // Neuro Endocrinol. Lett. — 2006. -Vol. 27. — P. 35–52.
18. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects // Biogerontology. — 2010. — Vol.11. — № 2. — P. 139-149.
19. Anisimov V.N., Baturin D.A., Popovich I.G. et al. Effect of exposure to light-at-night on life span and spontaneous carcinogenesis in female CBA mice // Int. J. Cancer. — 2004. — Vol. 111.- P. 475-479.
20. Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen // Biochim. Biophys. Acta — 2006. — Vol. 1757. — P. 573-589.
21. Anisimov V.N., Vinogradova I.A., Panchenko A.V. et al. Light-at-night-induced circadian disruption, cancer, and aging // Current Aging Science. – 2012. — Vol. 5. — No. 3. — P. 170-177.
22. Anisimov V.N., Zhukova O.V., Beniashvili D.Sh. et al.. Light deprivation, electromagnetic fields and mammary carcinogenesis // Adv. Pineal Res. — 1994. — Vol. 7. — P. 229-234.
23. Anisimov V.N., Zhukova O.V., Labunets I.F. et al. The inhibitory effect of light deprivation on N-nitrosomethylurea-induced carcinogenesis and on the growth of transplanted tumors in rodents: possible involvement of the pineal gland and the immune system // Exp. Oncol. — 1995. — Vol. 17. — №1. — P. 47-54.
24. Antoch M.P., Gorbacheva V.Y., Vykhovets O. et al. Disruption of the circadian clock due to the Clock mutation has discrete effects on aging an dcarcinogenesis // Cell Cycle. — 2008. — Vol. 7. — P. 1197-1204.
25. Arendt J. Melatonin and the Mammalian Pineal Gland. London: Chapman & Hall. — 1995. — 331 p.
26. Aubert C., Janiaud P., Lecalvez J. Effect of pinealectomy and melatonin on mammary tumor growth in Sprague-Dawley rats under different conditions of lighting // J. Neural Transmiss. — 1980. — Vol. 47. — N 2. — P. 121-130.
27. Barone R.M., Das Gupta T.K. Role of pinealectomy in Walker 256 carcinoma in rats // J. Surg. Oncol. -1970. — Vol. 2. — P. 313-322.
28. Bartsch C., Bartsch H. Effects of melatonin and constant light on the development of spontaneous endometrial carcinomas in aging BDII/Han rats appear to be exerted by modulating maturation of the reproductive system // Z. Gerontol. Geriatrie — 1999. — 32 (Suppl 2): II/5.
29. Bartsch C., Bartsch H., Blask D.E. et al. (eds.) The Pineal Gland and Cancer. Berlin: Springer. — 2001. — 578 p.
30. Bartsch C., Bartsch H., Peschke E. Light, melatonin and cancer: current results and future perspecyives // Biol. Rhythm Res. — 2009. — Vol. 40. — P. 17-35.
31. Baturin D.A., Alimova I.N., Anisimov V.N. et al. Effect of light regime and melatonin on the developement of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice is related to a downregulation of HER-2/neu gene expression // Neuroendocrinol. Lett. — 2001. — 22:439-445.
32. Bell-Pedersen D., Cassone V.M., Earnest D.J. et al. Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms // Nat. Rev. Genet. — 2005. — Vol. 6. — P. 544-556.

33. Beniashvili D.S., Benjamin S., Baturin D.A., Anisimov V.N. Effect of light/dark regimen on N-nitrosoethylurea-induced transplacental carcinogenesis in rats //Cancer Lett. — 2001. — Vol. 163. — P. 51-57.
34. Billitteri A, Bindoni M. Growth and cell multiplication of Ehrlich's tumor in the mouse, after removal of the pineal body // Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. - 1969. — Vol. 45. — P. 1647-1650.
35. Blask D.E., Brainard G.C., Dauchy R.T. et al.. Melatonin-depleted blood from premenopausal women exposed to light at night stimulates growth of human breast cancer xenografts in nude rats // Cancer Res. — 2005. — Vol. 65. — P. 11174-11184.
36. Blask D.E., Dauchy R.T., Sauer L.A. et al.. Growth and fatty acid metabolism of human breast cancer (MCF-7) xenografts in nude rats: impact of constant light-induced nocturnal melatonin suppression // Breast Cancer Res. Treat. — 2003. — Vol. 79. — P. 313-320.
37. Blask D.E., Hill S.M., Pelletier D.B. Oncostatic signaling by the pineal gland and melatonin in the control of breast cancer // In: Gupta, D., Attanasio, A., Reiter, R.J., eds. The Pineal Gland and Cancer. London: Brain Research Promotion. — 1988. — P. 221-232.
38. Blask D.E., Pelletier D.B., Hill S.M. et al. Pineal melatonin inhibition of tumor promotion in the N-nitroso-N-methylurea model of mammary carcinogenesis: potential involvement of antiestrogenic mechanisms in vivo // J. Cancer Res. Clin. Oncol. — 1991. — Vol. 117. — P. 526-532.
39. Chang N., Tseng M.T., Spaulding T.S. Induction and growth of mammary tumors after superior cervical ganglionectomy in sighted and blinded-anosmic rats // Life Sci. — 1986. — Vol. 38. — P. 1821-1826.
40. Cos S., Mediavilla D., Martinez-Campa C. Et al. Exposure to light-at-night increases the growth of DMBA-induced mammary adenocarcinomas in rats // Cancer Lett. — 2006. — Vol. 235. — P. 266-271.
41. Cutti G.B., Sinha D.K. The effect of pinealectomy on induction of mammary tumors (MT) by 7,12-dimethylbenz (a) antracene (DMBA) in female rats maintained in short photoperiod // Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. — 1989. — Vol. 20. — P. 210.
42. Dalio M.B., Haikel Junior L.F. , Dalio R.B. et al. A study of the effect of pinealectomy on intestinall cell proliferation in infant newborn rats // Acta Cirurgica Brasileira. — 2006. — Vol. 21. — P. 16-20.
43. Das Gupta T.K., Terz J. Influence of pineal gland on the growth and spread of melanoma in the hamster // Cancer Res. — 1967. — Vol. 27. — N 7. — P. 1306-1311.
44. Dauchy R.T., Sauer L.A., Blask D.E., Vaughan G.M. Light contamination during the dark phase in "photoperiodically controlled" animal rooms: effect on tumor growth and metabolism in rats // Lab. Anim. Sci. — 1997. — Vol. 47. — P. 511-518.
45. El-Domeiri A.A., Das Gupta T.K. Reversal by melatonin of the effect of pinealectomy on tumor growth // Cancer Res. — 1973. — Vol. 33. — P. 2830-2833.
46. Engel P. Uber den Einfluss von Hypophysen-vordelapen hormone und Epiphysen-hormon auf das Wachstum von Impftumoren // Z. Krebsforsch. — 1934. — Vol. 41. — P. 281-291.
47. Filipski E., Delaunay F., King V.M. et al. Effects of chronic jet lag on tumor progression in mice // Cancer Res. — 2004. — Vol. 64. — P. 7879-7885.
48. Filipski E., Innominato P.F., Wu M. et al. Effects of light and food schedules on liver and tumor molecular clocks in mice // J. Natl. Cancer Inst. — 2005. — Vol. 97. — P. 507-517.
49. Filipski E., Subramanian P., Carriere J. et al. Circadian disruption accelerates liver carcinogenesis in mice // Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen. — 2009. — Vol. 680. — P. 680-687.
50. Fu L., Pelicano H., Liu J. et al. The circadian gene Period2 plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo // Cell. — 2002. — Vol. 111. — P. 41-50.
51. Gauger M.A., Sancar A. Cryptochrome, circadian cycle, cell cycle checkpoints, and cancer // Cancer Res. — 2005. — Vol. 65. — P. 6828-6834.
52. Haim A., Yukler A., Harel O. et al. Effect of chronobiology on prostate cancer cell growth in vivo // Sleep Sci. — 2010. — Vol. 3. — P. 32-35.
53. Hamilton T. Influence of environmental light and melatonin upon mammary tumour induction // Br. J. Surg. — 1969. — Vol. 56. — P. 764-766.
54. Hua H., Wang Y., Wan C. et al..Circadian gene mPer2 overexpression induces cancer cell apoptosis // Cancer Sci. — 2006. — Vol. 97. — P. 589-596.
55. Isobe Y., Fukamachi K., Hida H. et al. Diethylnitrosamine-induced hepatic lesions are greater in rats maintained under a light-dark cycle than under constant light, related to the locomotor activity rhythm // Asian Pacific J. Cancer Prev. — 2008. — Vol. 9. — P. 619-624.
56. Johle W. Trends in photophysiologic concept // Ann. N.Y. Ac ad. Sci. — 1964. Vol. 11. — P. 88-104.
57. Katagiri E. Studies on the pineal gland; tumor proliferation and the pineal gland // Osaka igak. Zasshi. -1944. — Vol. 43. — P. 315-320.
58. Kondratov R.V., Kondratova A.A., Gorbacheva V.Y., Vykhovanetts O.V., Antoch M.P. Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of circadian clock // Genes Dev. — 2006. — Vol. 20. — P. 1868-1873.
59. Kothari L.S., Shah P.N., Mhatre M.C. Pineal ablation in varying photoperiods and the incidence of 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene induced mammary cancer in rats // Cancer Lett. — 1984. — Vol. 22. — N 1. — P. 99-102.
60. Kothari, L. 1988. Effect of melatonin on the mammary gland morphology, DNA synthesis, hormone profiles and incidence of mammary cancer in rats. In: Gupta, D., Attanasio, A. & Reiter RJ, eds. The Pineal Gland and Cancer. London: Brain Research Promotio. — P. 210-219.
61. Lang R., Hintner H., Hermann A., Brandstaetter R. Photoperiod modulates melanoma growth in C57BL/6 mice // Exp. Dermatol. - 2003. — Vol. 12. — P. 510-513.
62. Lapin V. Einfluss der Simultanen Thymectomie und epiphysectomie auf das Tumorwachstum bei Ratten // Obst. Arzteztg. — 1974. — Vol. 29. — N 23. — P. 1380-1382.
63. Lapin V. Auswirkung von Reserpin aut das Auftreten von 9, 10-Dimethyl 1,2-Benzanthracen-induzierten Tumoren bei pinealektomierten und thymektomierten Ratten // Onkologie. — 1978. — Vol. 1. — N1. - P. 2-5.
64. Leadem C.A., Burns D.M. The inhibitory effects of light deprivation and the pineal gland on prolactin-secreting pituitary tumors in Fischer 344 rats // In: The Pineal Gland and Cancer/ Eds. D.Gupta, A. Attanasio, R.J. Reiter. — London: Brain Res. Prmotion. — 1988. — P. 283-293.

65. Lee S., Donehower L.A., Herron A.J. et al. Disrupting circadian homeostasis of sympathetic signaling promotes tumor development in mice // PloS ONE 2010; 5(6);e10995. doi:10.1371/journal.pone.0010995.
66. Lewinski A., Sewerynek E., Wajs E. et al. Effects of the pineal gland on the growth processes of Guerin epithelioma in male Wistar rats // Cytobios. - 1993. — Vol. 73. — P. 89-94.
67. Li J.C., Xu F. Influences of light-dark shifting on the immune system, tumor growth and life span of rats. Ice and fruit flies as well as on the counteraction of melatonin // Biol. Signals. — 1997. — Vol. 6. — P. 77-89.
68. Logan J.L., Leadem C.A., Benson . Blinding retards the growth and metastatic spread of DES-induced renal tumors in male Syrian hamsters // In: The Pineal Gland and Cancer/ Eds. D.Gupta, A. Attanasio, R.J. Reiter. — London: Brain Res. Prmotion. -1988. — P. 307-319.
69. Mohr U., Althoff J., Spiehoff R., Bresch H. The influence of hibernation upon the carcinogenic effect of N-dimethylnitrosamine in European hamsters // Z. Krebsforsc. Klin Onkol. — 1973. — Vol. 80. — P. 285-288.
70. Otalora B.B., Madrid J.A., Alvarez N. et al. Effect of exogenous melatonin and circadian synchronization ob tumor progression in melanoma-bearing C57BL6 mice // J. Pineal Res. — 2008. — Vol. 44. — P. 307-315.
71. Ozturk N., Lee J.H., Geddameedhi S., Sancar A. Loss of cryptochrome reduces cancer risk in p53 mutant mice // Proc.Natl.Acad. Sci. USA. — 2009. — Vol. 106. — P. 2841-2846.
72. Popovich I.G., Zabezhinski M.A., Panchenko A.V. et al. Exposure to light-at-night accelerates aging and spontaneous uterine carcinogenesis in female 129/Sv mice. Cell Cycle. 2013, in press.
73. Quay W.B. Spontaneous adenomata of the hypophyseal anterior lobe in aged pinealectomized rats // Experientia. — 1967. — Vol. 23. — P. 129-130.
74. Raju B., Haug S.R., Ibrahim S.O., Heyeraas K.J. Sympathectomy decreases size and invasiveness of tongue cancer in rats // Neuroscience. — 2007. — Vol. 149. — P. 715-725.
75. Raju B., Hultstrom M., Haug S.R. et al. Sympathectomy suppresses tumor growth and alters gene-expression profiles in rat tongue cancer // Eur. J. Oral Sci. — 2009. — Vol. 117. — P. 351-361.
76. Reppert S.M., Weaver, D.R. Coordination of circadian timing in mammals. Nature. — 2002. — Vol. 418. — P. 935-941.
77. Revel F.G., Herwig A., Garidou M.-L. et al. The circadian clock stops ticking during deep hibernation in the European hamster // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2007. — Vol. 104. — P. 13826-13820.
78. Reznik G., Mohr U. Effect of di-isopropanolnitrosamine in Euopean hamster // Br. J. Cancer. — 1993. — Vol. 36. — P. 479-486.
79. Reznik G., Reznik-Schuller R., Mohr U. Carcinogenicity of N-nitrosodiethylamine in hybernating and nonhibernating European hamsters // J. Natl.Cancer Isnt. — 1977. — Vol. 58. — P. 673-680.
80. Rodin A.F. The growth and spread of Walker 256 carcinoma in pienalectomized rats // Cancer Res. — 1963. — Vol. 23. — P. 1545-1549.
81. Sanchez Barcelo E.J., Cos S., Mediavilla M.D. Influence of pineal gland function on the initiation and growth of hormone-dependent breast tumors. Possible mechanisms // In: The Pineal Gland and Cancer/ Eds. D/Gupta, A. Attanasio, R.J. Reiter. — London: Brain Res. Prmotion. — 1988. — P. 221-232.
82. Shah P.N., Mhatre M.C., Kothari L.S. Suppressive effect by melatonin on different phases of 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene (DMBA)-induced rat mammary gland carcinogenesis // Cancer Res. - 1984. — Vol. 44. — P. 403-407.
83. Sot k M., Polidarov L., Ergang P., et al.. An association between clock genes and clock-controlled cell cycle genes in murine colorectal tumors // Int J Cancer. — 2013.- Vol. 132. — P. 1032-1041.
84. Stanberry L.R., Das Gupta T.K., Beattie C.W. Photoperiodic control of melanoma growth in hamsters: influence of pinealectomy and melatonin // Endocrinology. — 1983. — Vol. 113. — P. 469-475.
85. Subramanian A., Kothari L. Melatonin, a suppressor of spontaneous murine mammary tumors // J. Pineal Res. - 1991. — Vol. 10. — P. 136-140.
86. Tamarkin L., Cohen M., Roselle D. et al. Melatonin inhibition and pinealectomy enhancement of 7,12-dimethylbenz (a) antracene-induced mammary tumors in rat // Cancer Res. — 1981. — Vol. 41. — P. 4432-4436.
87. Tessmmann D., Docke H., Salditt G. Uber den Einfluss einer Hell-oder Dunkelbehandlung auf mannliche und weibliche Ratten mit Walker-karzinosarkom // Arch. Geschwulsforsch. — 1972. — Vol. 39. — P. 300-303.
88. Toma J.G., Amerongen H.M., Hennes S.C. et al. Effects of olfactory bulbectomy, melatonin, and/or pinealectomy on three sublines of the Dunning R3327 rat prostatic adenocarcinoma // J. Pineal Res. — 1987. — Vol. 4. — P. 321-338.
89. Travlos G.S., Wilson R.E., Murrell J.A. et al. The effect of short intermittent light exposure on the melatonin circadian rhythm and NMU-induced breast cancer in female F344/N rats // Toxicol. Pathol. — 2001. — Vol. 29. — P. 126-136.
90. Van den Heiligenberg S., Depres-Brummer P., Barbason H. et al. The tumor promoting effect of constant light exposure on diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in rats // Life Sci. — 2000. — Vol. 64. -P. 2523-2534.
91. Vinogradova I.A., Anisimov V.N., Bukalev A.V. et al. 2009. Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rats // Aging (Albany, NY). — 2009. — Vol. 1. — P. 855-865.
92. Wood P.A., Yang X., Taber A. et al. Period 2 mutation accelerates ApcMin/+ tumorigenesis // Mol.Cancer Res. — 2008. — Vol. 6. — P. 1786-1793.
93. Yasuniwa Y., Izumi H., Wang K.Y. et al. Circadian disruption accelerates tumor growth and angio/stromagenesis through a Wnt signaling pathway // PLoS One. 2010 Dec 23;5(12):e15330. doi: 10.1371/journal.pone.0015330.
94. You S., Wood P.A., Xiong Y., et al. Daily coordination of cancer growth and circadian clock gene expression. Breast Cancer Res. Treat. — 2005. — Vol. 91. — P. 47-60.

*V.N. Anisimov[1], I.A. Vinogradova[2], A.V. Bukalev[2], I.G. Popovich[1], M.A. Zabezhinsky[1], A.V. Panchenko[1], M.L. Tyndyk[1], M.N. Yurova[1]*

## Light-induced desynchronosis and risk of malignant tumors in laboratory animals: state of the problem

[1]N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg
[2]State University, Petrozavodsk

There were obtained sufficient experimental evidence of the stimulating effect on the development of tumors (transplanted, spontaneous and induced by various carcinogenic agents), disorders of circadian function of the pineal gland (light-induced desynchronosis) caused by knockout or mutation of clock genes, pinealectomy, content in conditions of constant light or natural light regime of the North, as well as jetlag modeling in laboratory rodents. In experiments on various models of carcinogenesis it was found that sympathectomy (removal of the superior cervical ganglion), light deprivation, hibernation and application of melatonin, the natural hormone of the pineal gland, had an inhibitory effect on the development of transplanted, spontaneous and induced tumors of different histogenesis.

Key words: luminous desynchronosis, laboratory animals, malignant tumors

Поступила в редакцию 08.05.2013 г.