

В. Н. Анисимов¹,
Э. К. Айламазян², Д. А. Батурин^{1,2},
М. А. Забежинский¹,
И. Н. Алимова¹, И. Г. Попович¹,
Д. Ш. Бениашвили³,
К. Г. Мэнтон⁴, М. Провинциали⁵,
К. Франчески⁵

¹ Отдел канцерогенеза
и онкогеронтологии НИИ онкологии
им. проф. Н. Н. Петрова МЗ РФ,
Санкт-Петербург;

² Кафедра акушерства и гинекологии
Санкт-Петербургского
государственного медицинского
университета им. акад. И. П. Павлова;

³ Институт патологии медицинского
центра им. Э. Вольфсона, Холон,
Израиль;

⁴ Университет Дюка, Дурэм, Северная
Каролина, США;

⁵ Национальный Центр исследований
старения, Анкона, Италия

СВЕТОВОЙ РЕЖИМ, АНОВУЛЯЦИЯ И РИСК ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ: МЕХАНИЗМЫ СВЯЗИ И ПРОФИЛАКТИКА

■ В статье приведены собственные
и литературные данные,
свидетельствующие о стимулирующем
влиянии постоянного (24 часа
в сутки) освещения (ПО) на риск
развития ановуляции,
гиперпластических процессов и рака
в органах женской половой системы
(молочной железе, эндометрии,
яичниках) у лабораторных животных
и женщин. Световая депривация,
напротив, препятствует развитию
рака. Представлены данные
о ключевой роли подавления
освещением в ночные часы продукции
гормона эпифиза мелатонина
в патогенезе развивающейся при этом
патологии и возможностях
профилактики указанных нарушений
с помощью мелатонина и пептидных
препаратов эпифиза.

■ Ключевые слова: постоянное освеще-
ние, ановуляция, рак молочной
железы, рак эндометрия, рак яични-
ков, мелатонин, пептиды, эпифиз

Введение

Смена дня и ночи — наиболее важный регулятор множества физиологических ритмов у живых организмов. Установлено, что воздействие света ночью напрямую связано с серьезными проблемами поведения, а также состояния здоровья, приводящими к развитию рака прежде всего опухолей молочной железы [67]. Экспериментальные данные показали, что воздействие постоянного (24 ч в сутки) освещения (ПО) приводит к снижению выработки гормона эпифиза мелатонина, уменьшению продолжительности жизни [26, 68], а также развитию новообразований [24, 62, 63, 69]. На этом основана так называемая «мелатониновая гипотеза», постулирующая, что постоянное освещение, особенно в ночные часы, вызывая снижение выработки мелатонина эпифизом, приводит к увеличению уровня женских половых гормонов, стимулирует пролиферацию эпителия молочной железы и повышает риск развития рака молочной железы [70].

В настоящей работе рассмотрены существующие доказательства того, что модуляция функции эпифиза с помощью светового режима, а также введения его гормонов и пептидов может существенно модифицировать риск рака женской половой системы.

Влияние постоянного освещения на гомеостаз и репродуктивную систему у животных

Постоянное освещение приводит к нарушению гомеостаза, изменению гормонального баланса и ускорению процессов старения. Ключевым механизмом в старении репродуктивной системы является изменение порога чувствительности гипоталамуса к торможению эстрогенами [38, 39, 64]. Подобный феномен открыт у самок крыс при воздействии ПО [39]. Показано, что у крыс, содержащихся при ПО, повышен синтез АКТГ и адреналина в надпочечниках и снижен уровень дофамина и норадреналина в гипоталамусе [47]. В гипофизах крыс, содержащихся при круглосуточном освещении, уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) повышен,

а уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) понижен по сравнению с контрольными животными.

Искусственное увеличение на несколько часов продолжительности световой фазы дня обычно приводит к увеличению длительности эстрального цикла и в некоторых случаях к его нарушениям, характерным для стареющего организма. Если свет будет включен круглосуточно, у большинства самок мышей и крыс сравнительно быстро (иногда за 3–4 недели) развивается синдром персистирующего эструса. В яичниках мышей и крыс с персистирующим эструсом находят фолликулярные кисты и гиперплазию тека-ткани, тогда как желтые тела отсутствуют [8, 10, 48]. Развитие фолликулярных кист яичников и персистирующий эструс не прекращаются даже в том случае, когда крыс перемещают в помещение со стандартным режимом освещения [10]. Как известно, в физиологических условиях персистирующий эструс естественно возникает в определенном возрасте (у крыс обычно между 15 и 18 мес) и предшествует анэструсу [25], являясь эквивалентом климактерического синдрома и климакса у женщин.

При воздействии постоянного освещения вместо циклической продукции гонадотропинов, пролактина, эстрогенов и прогестерона, характерных для нормального эстрального цикла в репродуктивном периоде, происходит их ациклическая выработка, приводящая к гиперпластическим процессам в молочной железе и матке [1, 8]. Отмечено снижение уровня рецепторов к эстрогенам в эпителии молочной железы крыс при их содержании в условиях ПО [66]. Кроме того, у крыс с персистирующим эструсом при воздействии ПО наблюдается снижение толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину, что также характерно для старения [17].

Еще одним маркером старения является уровень свободно-радикальных процессов [16]. Установлено, что содержание животных при круглосуточном освещении приводит к снижению общей антиокислительной активности в разных тканях и снижению уровня супероксиддисмутазы, что может способствовать появлению свободных радикалов и старению [14, 29].

Нами было изучено влияние ПО (2500 лк) на состояние эстральной функции у самок мышей низкоракерной линии СВА и трансгенных мышей линии FVB/N, несущих ген рака молочной железы HER-2/neu. Мышей помещали в условия ПО, начиная с 3-месячного возраста. Каждые три месяца в течение двух недель у них исследовали цитологически вагинальные мазки и оценивали среднюю продолжительность эстрального цикла, количество коротких (менее 5 суток) и длинных (7 и более суток) эстральных циклов, а также

относительное количество мышей с регулярными и нерегулярными циклами. Результаты исследования представлены в табл. 1, из которой видно, что в группе контрольных мышей СВА, содержащихся при стандартном режиме освещения, наблюдались характерные возрастные изменения — увеличение с возрастом средней продолжительности эстрального цикла ($p < 0,001$), за счет роста доли эстральных циклов длительностью 5–7 суток ($p < 0,05$), и уменьшение относительной частоты регулярных циклов ($p < 0,001$).

У мышей СВА, содержащихся при круглосуточном искусственном освещении 2500 лк, отмечены нарушения характера этих возрастных изменений. Средняя продолжительность эстрального цикла достоверно увеличивалась в возрасте 6 месяцев ($p < 0,01$), за счет увеличения относительного количества длинных циклов ($p < 0,001$). В то же время, по сравнению с контролем, частота регулярных циклов у животных этой группы снижалась ($p < 0,001$).

У трансгенных мышей HER-2/neu, находившихся при стандартном режиме освещения (интактный контроль), средняя продолжительность эстрального цикла с возрастом незначительно увеличивалась. При этом отмечалось возрастание частоты длинных циклов (более 7 суток) ($p < 0,001$) и уменьшение количества циклов длительностью 5–7 суток ($p < 0,002$). Наблюдалось и возрастное снижение частоты регулярных циклов ($p < 0,001$).

У мышей HER-2/neu, содержащихся при постоянном освещении, происходило значительное ускорение процесса старения, выражавшееся в увеличении, по сравнению с контролем, средней продолжительности эстрального цикла с возрастом ($p < 0,01$), за счет снижения количества циклов длительностью 5–7 суток ($p < 0,001$) и возрастания количества длинных циклов ($p < 0,001$). Также наблюдалось возрастное снижение частоты регулярных эстральных циклов ($p < 0,001$), более выраженное, чем у интактных мышей.

Таким образом, общей для мышей обеих сравниваемых линий (СВА и HER-2/neu) была вызываемая постоянным освещением интенсификация возрастных нарушений эстральной функции, выражавшаяся в значительном снижении относительной частоты регулярных циклов.

Световой режим и риск развития рака у женщин

В ряде эпидемиологических исследований установлено, что воздействие света ночью, приводящее к подавлению ночного пика гормона эпифиза мелатонина, приводит к ановуляции и увеличивает риск возникновения злокачественных

Таблица 1

Влияние постоянного освещения на состояние эстральной функции у мышей HER-2/neu и CBA разного возраста

Возраст (мес.)	Коли- чество животных	Средняя продолжи- тельность цикла (сутки)	Количество эстральных циклов разной длительности (%)			Количество мышей с регулярными эстральными циклами (%)
			< 5 суток	5–7 суток	> 7 суток	
Мыши CBA, интактный контроль						
3	29	6,0 ± 0,3	29 ± 6,9	47 ± 7,6	24 ± 6,5	88,4 ± 4,9
6	22	6,9 ± 0,4	27 ± 8,7	37 ± 9,5	36 ± 9,4	85,0 ± 7,0
9	18	7,2 ± 0,4 ^б	14 ± 7,6	72 ± 9,8 ^а	14 ± 7,6	67,0 ± 10,3 ^а
12	18	7,9 ± 0,6 ^в	11 ± 6,8	67 ± 10,3	22 ± 9,0	43,0 ± 10,8 ^в
Мыши CBA, постоянное освещение						
3	30	6,7 ± 0,5	24 ± 7,0	40 ± 8,1	36 ± 7,9	67,6 ± 7,7
6	30	9,2 ± 0,8 ^с	0	17 ± 6,9	83 ± 6,9 ^д	20 ± 7,3 ^д
9	27	5,6 ± 0,3	0	100	0	7,2 ± 18,3 ^с
12	26	6,7 ± 0,4 ^г	0	50 ± 9,4	50 ± 9,4	4 ± 3,7 ^д
Мыши HER-2/неу, интактный контроль						
3	30	5,5 ± 0,3	32 ± 6,6	54 ± 7,0	14 ± 4,9	83,3 ± 5,3
6	30	6,3 ± 0,5	22 ± 7,3	48 ± 8,8	30 ± 8,1	90,5 ± 5,2 ^ж
9	19	6,3 ± 0,4	8 ± 13,6	30 ± 2,3 ^ж	62 ± 4,3 ^з	50 ± 2,5 ^з , и
Мыши HER-2/неу, постоянное освещение						
3	30	6,5 ± 0,5	14 ± 6,0	68 ± 8,1	18 ± 6,7	85 ± 6,2
6	30	6,3 ± 0,4	8 ± 4,9	69 ± 8,3	23 ± 7,6	42 ± 8,9 ^д
9	21	8,2 ± 0,4 ^д	0	20 ± 8,7 ^д	80 ± 8,7 ^д , м	24 ± 9,3 ^д
12	8	8,0 ± 9,6	0	0	100 ^д	12,5 ± 11,7 ^д

а — различие с возрастом 3 месяца в группе CBA интактный контроль (ИК) достоверно, $p < 0,05$;б — различие с возрастом 3 месяца в группе CBA (ИК) достоверно, $p < 0,002$;в — различие с возрастом 3 месяца в группе CBA (ИК) достоверно, $p < 0,001$;г — различие с возрастом 6 месяцев в группе CBA ПО достоверно, $p < 0,01$;д — различие с возрастом 3 месяца в группе CBA ПО достоверно, $p < 0,001$;е — различие с возрастом 3 месяца в группе CBA ПО достоверно, $p < 0,01$;ж — различие с возрастом 3 месяца в группе HER-2/neu (ИК) достоверно, $p < 0,002$;з — различие с возрастом 3 месяца в группе HER-2/neu (ИК) достоверно, $p < 0,001$;и — различие с возрастом 6 месяцев в группе HER-2/neu (ИК) достоверно, $p < 0,001$;к — различие с возрастом 3 месяца в группе HER-2/neu ПО достоверно, $p < 0,01$;л — различие с возрастом 3 месяца в группе HER-2/neu ПО достоверно, $p < 0,001$;м — различие с возрастом 6 месяцев в группе HER-2/neu ПО достоверно, $p < 0,001$.

новообразований. В частности, изучалось возможное увеличение риска рака молочной железы среди женщин, которые часто работали по ночам [36, 46, 67]. Обследовали 3 категории работающих женщин: 1 — медицинские сестры; 2 — общий контингент работающих в ночную смену; 3 — стюардессы. Учитывался также риск рака молочной железы среди женщин с бессонницей, проводящих ночью время при искусственном освещении. Так, при изучении состояния здоровья среди более чем 78 тыс. американских медсестер было выявлено около 2,5 тысяч случаев рака молочной железы и изучен профессиональный анамнез у этих пациенток. Оказалось, что относительный риск заболевания раком молочной железы (в скобках — здесь и далее представлен 95 %-ный доверительный интервал) у женщин, работавших в ночные смены (не менее 3 ночей в месяц), повышается с увеличением стажа работы (табл. 2) [67]. Хотя для отдельных групп увеличение риска сравнительно не велико, наблюдаемый тренд (положительная корреляция между

стажем и риском рака) является статистически достоверным.

Весьма интересные результаты были получены в другом проведенном в США эпидемиологическом рандомизированном исследовании (табл. 3) [36]. 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

Таблица 2

Относительный риск рака молочной железы у медсестер при посменной работе с ночными сменами (Schernhammer E. et al., 2001)

Стаж работы	Относительный риск РМЖ
1 – 14 лет	1,08 (0,99–1,18)
15 – 29 лет	1,08 (0,90–1,30)
30 и более лет	1,36 (1,04–1,78)

Таблица 3

Увеличение риска рака молочной железы у женщин в зависимости от экспозиции к свету в ночное время (Davis S. et al., 2001).

Особенности образа жизни пациентов	Риск рака молочной железы
Бессонница по ночам:	
1 раз в неделю	1,14 (1,01–1,28)
3 раза в неделю	1,4 (1,0–2,0)
более 4 раз в неделю	2,3 (1,2–4,2)
Яркое освещение в спальне	1,4 (0,8–2,6)
Работа в ночную смену	1,6 (1,0–2,5)

в спальне ночью и работа в ночные смены (не менее 3 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.

Исследования, проведенные в Финляндии и Исландии, показали, что у стюардесс в 2–4 раза возрастает как суммарная частота рака, так и частота рака молочных желез [57, 59, 60]. Причиной отмеченного увеличения риска рака у стюардесс, по мнению исследователей, наряду с освещением в ночное время и нарушением суточных ритмов, могла быть также космическая радиация.

Важная роль светового режима в развитии опухолей подтверждается также результатами изучения противоположного воздействия — световой депривации у женщин с нарушениями зрения, прежде всего слепых [36, 43, 58]. Установлено снижение риска рака, коррелирующее со степенью потери зрения — наибольшее снижение риска наблюдается у полностью слепых (таблица 4).

Известно, что в высоких широтах в весенне-летние месяцы года световой день значительно

Таблица 4

Световая депривация и риск рака молочной железы у женщин

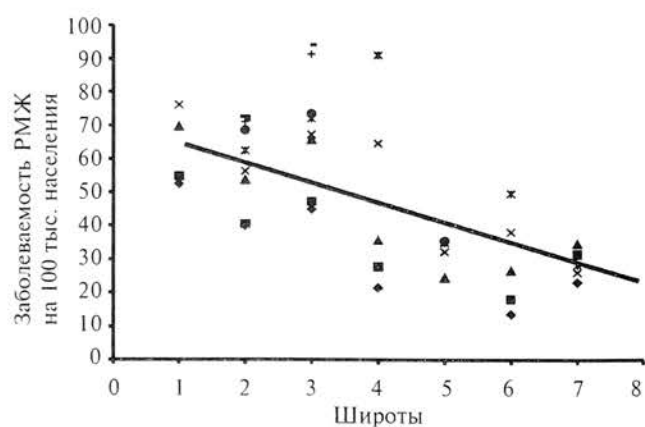
Характер нарушения зрения	Риск рака молочной железы	Автор
Полностью слепые	0,82 (0,47–1,34)	Feychting M. et al., 1998
Частичная потеря зрения	1,06 (0,92–1,21)	Feychting M. et al., 1998
Полностью слепые	0,47 (0,01–2,63)	Verkasalo P. et al., 1999
Значительная потеря зрения	0,66 (0,24–1,44)	Verkasalo P. et al., 1999
Умеренная потеря зрения	1,05 (0,84–1,30)	Verkasalo P. et al., 1999
Полностью слепые	0,57 (0,35–0,92)	Hahn R., 1991

увеличен («белые ночи»), тогда как в осенне-зимний период, характеризующийся значительной длительностью темного времени суток («полярная ночь»), население подвержено избыточному искусственному освещению. Все это создает ситуацию, которая отмечена выше у работающих по ночам или страдающих бессонницей. У медицинских сестер, часто работающих по ночам и имеющих стаж более 6 лет, выявлено также увеличение риска инфарктов миокарда и инсультов [49]. Этому наблюдению соответствуют данные об усилении развития атеросклероза у кроликов, содержащихся при ПО [11]. Отмечено увеличение стресса, связанного с работой и психических заболеваний у лиц, постоянно работающих по ночам [41].

Установлено, что воздействие включенного ночью света приводит у молодых здоровых женщин к снижению уровня мелатонина в ночные часы и замедлению его ночного подъема [42], что согласно «мелатониновой гипотезе», может увеличивать риск РМЖ у женщин [35, 69].

Нами проанализировано распределение частоты рака молочной железы у женщин в зависимости от географической широты. Материалом для анализа послужили данные, опубликованные в монографии Международного агентства по изучению рака «Рак на 5 континентах — VI» [34], причем были использованы показатели для стран Северного полушария, а также данные по различным регионам России за 2000 г. [7].

Как можно видеть на рис. 1, частота рака молочной железы выше в странах, расположенных



- 1 — 60–75° (Норвегия, Финляндия, Исландия, Канада)
- 2 — 50–59° (Швеция, Дания, Нидерланды, Россия, Германия, Великобритания, Ирландия, Канада)
- 3 — 40–49° (Франция, Венгрия, Швейцария, Италия, Испания, США)
- 4 — 30–39° (Португалия, Израиль, Япония, Китай, США)
- 5 — 20–29° (Кувейт, Индия, Гонконг, Куба)
- 6 — 10–19° (Индия, Филиппины, Тайланд, США, Коста-Рика)
- 7 — 0–9° (Малайзия, Сингапур, Колумбия, Эквадор, Перу)

Рис. 1. Изменение частоты рака молочной железы (РМЖ) (стандартизованный показатель) у женщин в зависимости от географической широты

севернее 50° северной широты по сравнению с расположенными южнее. Средний показатель для 13 стран, расположенных преимущественно севернее 50° северной широты, составил 60,8 на 100 000 населения, тогда как для 22 стран, расположенных южнее 40° северной широты — 34,8 на 100 000 населения ($p < 0,05$). Аналогичная зависимость прослеживается для России: в северных регионах заболеваемость раком молочной железы несколько выше, чем в южных регионах страны (рис. 2).

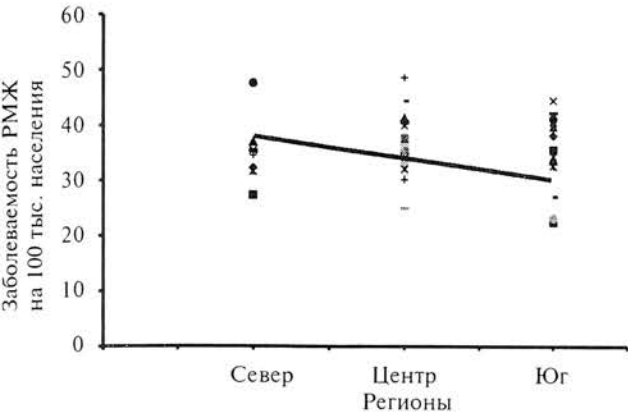


Рис. 2. Изменение частоты рака молочной железы (РМЖ) (стандартизованный показатель) у женщин в зависимости от региона России

Влияние постоянного освещения на спонтанный канцерогенез у лабораторных животных

Показано [12], что у крыс, содержащихся в условиях постоянного освещения, наряду с развитием гиперпластических процессов в молочной железе и мастопатии, наблюдалось развитие фиброаденом и аденокарцином молочной железы, а также кистозно-аденоматозной гиперплазии и фиброзных полипов эндометрия. Содержание самок мышей линии СЗН-А в условиях круглосуточного освещения существенно ускоряло развитие спонтанных опухолей молочной железы. Однако такое же воздействие не сопровождалось усилением канцерогенеза у мышей сублинии СЗН-HeJ [48]. Более того, у них отме-

чалось увеличение латентного периода развития опухолей и замедление их роста по сравнению с мышами, содержащимися при нормальном режиме освещения. Автор отмечает, что у мышей линии СЗН-HeJ имеет место генетически обусловленная дегенерация сетчатки и они весьма нечувствительны к воздействию света. В наших опытах воздействие постоянного освещения (300 лк) не вызывало существенных изменений в частоте развития спонтанных аденокарцином молочной железы и их размеров у самок трансгенных мышей, несущих онкоген HER-2/neu. Однако множественность новообразований в группе мышей, содержащихся при ПО, значительно увеличивалась по сравнению с контрольной группой [27] (таблица 5). В другой серии экспериментов мы исследовали влияние постоянного освещения большей интенсивности (2500 лк) на развитие аденокарцином молочной железы у трансгенных мышей HER-2/neu. В этом опыте мышей содержали в условиях ПО, начиная с 3-мес возраста. На рис. 3 можно видеть, ПО оказывает пропорциональное интенсивности освещения стимулирующее влияние на динамику нарастания кумулятивного количества опухолей молочной железы у мышей.

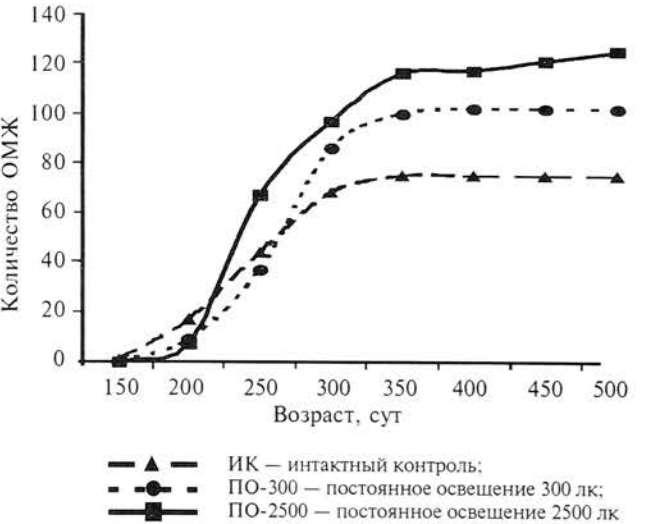


Рис. 3. Динамика нарастания числа опухолей молочной железы (ОМЖ) у самок-мышей HER-2/neu

Влияние постоянного освещения (ПО) на развитие опухолей молочной железы (ОМЖ) у трансгенных мышей-самок HER-2/neu

Световой режим	Число мышей	Число мышей с ОМЖ (%)	Общее число ОМЖ	Среднее число ОМЖ на 1 мышь	Максимальный размер ОМЖ (см)	Число мышей с метастазами ОМЖ в легких
12 : 12	30	23 (77 %)	75	3,3 ± 0,4	1,9 ± 0,15	10 (33 %)
ПО	25	20 (80 %)	99	5,0 ± 0,5*	1,8 ± 0,15	9 (36 %)

* Различие с показателем у контрольных мышей достоверно, $p < 0,05$.

Интересные данные получены в опытах на крысах линии BDII/Han, для которых характерна высокая (выше 90 %) частота спонтанного развития аденокарцином эндометрия. Воздействие света ночью, начатое в возрасте 30 дней, приводило к значительному уменьшению продолжительности жизни животных благодаря ускорению развития опухолей матки [37]. Однако такое же воздействие, начатое в возрасте 50 дней, не было эффективным.

Влияние светового режима на канцерогенез, индуцируемый химическими веществами

Наибольшее число исследований проводилось на модели опухолей молочной железы у крыс, вызванных химическим канцерогеном 7, 12-диметилбенз[а]антраценом (ДМБА). Впервые влияние постоянного освещения на канцерогенез на этой модели изучалось И. К. Хаецким (1965). Самок крыс содержали при стандартном режиме освещения или при постоянном освещении в течение 7 недель до внутривенного введения ДМБА или после его введения. В первом случае постоянное освещение стимулировало развитие у крыс опухолей яичников, во втором — канцерогенез молочной железы: количество карцином молочной железы на крысу и скорость их роста возрастали, тогда как латентный период уменьшался по сравнению с группой контрольных животных.

Позже стимулирующее влияние постоянного освещения на развитие аденокарцином молочной железы у крыс было подтверждено как на моделях канцерогенеза, вызванного ДМБА, так и в опытах с другим канцерогеном — N-нитрозометилмочевинной (НММ) [30, 33, 45, 53].

Содержание животных в условиях постоянной темноты оказывало противоположный эффект. А. К. Кураласов (1979, 1990) изучал влияние эффекта световой депривации на рост и развитие перевиваемых и индуцированных ДМБА опухолей молочных желез. Животные содержались в темном помещении (0-0,5 лк/см²) или при стандартном

световом режиме (12 ч свет/12 ч темнота). Прививаемость и скорость роста перевиваемой карциномы молочной железы РМК-1 существенно угнетались у крыс, постоянно находившихся в темноте. Световая депривация тормозила канцерогенез молочных желез, индуцируемый ДМБА у крыс [9].

Эпифизэктомия устраняла угнетающее действие световой депривации на рост химически индуцированных опухолей молочной железы [32, 65]. Ингибирующий эффект был намного выраженнее в том случае, когда крысы подвергались такому хирургическому воздействию на стадии инициации канцерогенеза.

В наших опытах самки крыс с одномесечного возраста содержались в условиях постоянного освещения или стандартного светового режима [3, 23]. Начиная с возраста 45 суток, крысам обеих групп 3 раза с недельным интервалом вводили внутривенно канцероген N-нитрозометилмочевину, вызывающий рак молочной железы, в разовой дозе 50 мг/кг. Эксперимент был закончен через 15 месяцев. Как видно из представленных в таблице 6 данных, меньше всего опухолей при наибольшем латентном периоде наблюдалось при содержании животных в постоянной темноте. В то же время постоянное освещение стимулировало канцерогенез молочной железы, что выражалось как в увеличении частоты развития опухолей, так и существенном укорочении латентного периода их развития.

Опыты с грызунами убедительно свидетельствуют о стимулирующем влиянии постоянного освещения и ингибирующем действии световой депривации на канцерогенез молочной железы. Эпидемиологические данные подтверждают такой вывод.

Нами изучалось также влияние различных режимов освещения на трансплацентарный канцерогенез у крыс, вызванный N-нитрозоэтилмочевинной (НЭМ) [28]. Самки были рандомизированно разделены на три группы (по 24 крысы) и содержались при стандартном световом режиме (свет/темнота), в условиях постоянного освещения или

Таблица 6

Влияние различных световых режимов на развитие опухолей молочной железы у крыс-самок, индуцированных N-нитрозометилмочевинной

Режим освещения	Количество крыс	Аденокарциномы молочной железы		Фиброаденомы молочной железы	
		Число крыс	Средний латентный период (сут)	Число крыс	Средний латентный период (сут)
Свет/темнота	22	7 (31%)	166 ± 4,3	6 (27%)	255 ± 16,5
Постоянное освещение	35	20 (57%)*	75 ± 2,3*	17 (49%)*	205 ± 10,6*
Постоянная темнота	38	1 (3%)*	390	5 (13%)	363 ± 7,3*

* Различия с контролем достоверно, $p < 0,05$.

постоянной темноты. НЭМ в дозе 80 мг/кг вводили крысам на 18–19-й день беременности. Родившиеся потомки содержались с матерями в условиях указанных световых режимов в течение месяца, после чего их отсаживали и содержали в условиях обычной смены света и темноты. Как видно из представленных на рис. 4 данных, частота как всех опухолей, так и опухолей нервной системы и почек была наибольшей в группе, содержащейся при постоянном освещении, а наименьшей — при постоянной темноте. Соответственно, при постоянном освещении укорачивался, а при постоянной темноте удлинялся средний латентный период.

жет способствовать не только возникновению, но и дальнейшему развитию новообразований молочной железы. О влиянии режима освещения на функцию эпифиза косвенно свидетельствуют и опыты, показавшие, что пинеалэктомия устраняет ингибирующий эффект ослепления на развитие рака молочной железы [42]. На основании полученных данных возникло предположение о том, что введение гормона эпифиза мелатонина может ослаблять вредное действие постоянного освещения на организм и препятствовать развитию опухолей и предопухолевых изменений.

Уже в работе Н. И. Лазарева и соавт. (1976) было показано, что введение мелатонина (50 или

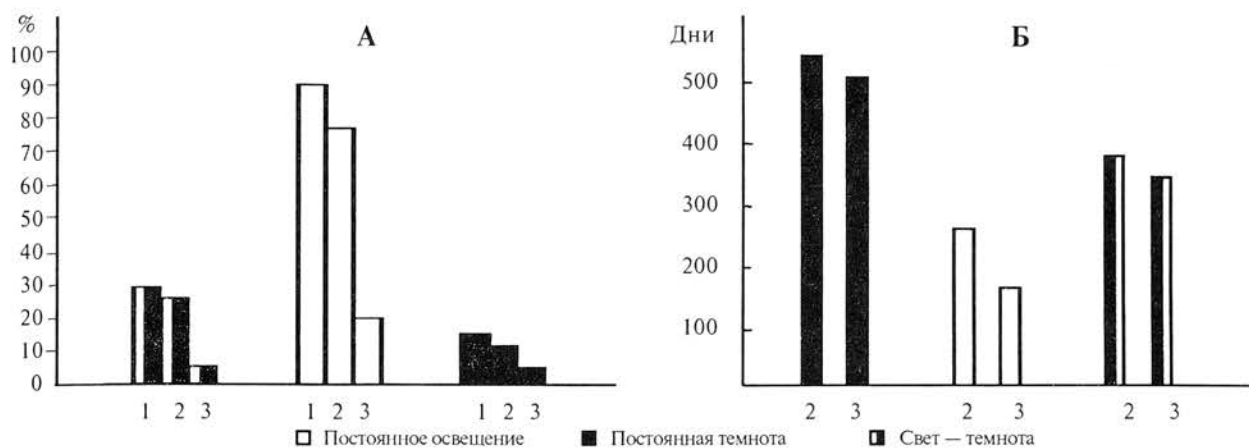


Рис. 4. Влияние режима освещения на частоту (А) и средний латентный период (Б) опухолей у крыс, вызванных трансплацентарным введением N-нитроэтилмочевины

1 — опухоли всех локализаций; 2 — опухоли нервной системы; 3 — опухоли почек

Таким образом, на различных моделях канцерогенеза установлено, что постоянное освещение стимулирует, а постоянная темнота тормозит развитие новообразований.

Влияние мелатонина и пептидных препаратов эпифиза на развитие опухолей у животных

Как отмечалось выше, у лабораторных грызунов при содержании в условиях постоянного освещения подавляется функция эпифиза, что выражается в снижении секреции гормона эпифиза мелатонина [17, 25]. Установлено, что ночное освещение вызывает у молодых женщин снижение уровня секреции мелатонина и увеличение риска рака молочной железы [40]. Обнаружено [57], что у больных раком молочной железы ночной уровень мелатонина уменьшен, причем наиболее выраженное его снижение отмечено у пациентов с распространенными, но локализованными первичными опухолями. Это позволяет предположить, что нарушение выработки мелатонина эпифизом мо-

100 мг/крысу ежедневно) приводит к нормализации эстральной функции, предотвращает развитие фолликулярных кист яичников, гиперпластических процессов и мастопатии молочной железы у крыс, содержащихся при постоянном освещении. Профилактический эффект мелатонина был пропорционален его дозе [10].

В дальнейшем в опытах на различных моделях канцерогенеза было обнаружено, что применение мелатонина оказывает угнетающее влияние на развитие опухолей у животных.

Из табл. 7 видно, что наибольшее количество работ касается торможения канцерогенеза молочных желез под влиянием мелатонина. Этот эффект был обнаружен как у мышей, так и у крыс. Как известно, развитие спонтанных опухолей данного органа у мышей чаще всего обусловлено действием вируса ММТВ (вирус опухоли молочной железы мышей). Введение мелатонина тормозило развитие этих новообразований [71]. Опухоли молочной железы с высокой частотой также развиваются у трансгенных мышей, в клетки которых инкорпорирован ген рака молочной железы

Таблица 7

Влияние мелатонина на развитие опухолей у лабораторных животных

Вид животных	Канцерогенез	Ткань-мишень	Наблюдаемый эффект	Авторы, год
Мышь	Вирусный спонтанный	Молочная железа	Торможение	Subramanian et al., 1991
	Вызванный онкогенами у трансгенных мышей	Молочная железа	Торможение	Mediavilla et al., 1997 Rao et al., 2000 Baturin et al., 2001
	Индуктированный ДМБА	Шейка матки	Торможение	Anisimov et al., 1987
Крыса	Индуктированный ДМБА	Молочная железа	Торможение	Tamarkin et al., 1981
	Индуктированный НММ	Молочная железа	Торможение	Blask et al., 1988
	Индуктированный 1,2-диметил-гидразином	Толстая кишка	Торможение	Anisimov et al., 2000
	Спонтанный	Эндометрий	Торможение	Deerberg et al., 1997

HER-2/neu с промотором MMTV. У таких животных мелатонин вызывал сходный эффект — торможение канцерогенеза [27, 54, 61]. В экспериментах на крысах мелатонин тормозил развитие опухолей молочной железы, индуцированных ДМБА и НММ. Следует отметить, что этот гормон эпифиза препятствовал также развитию новообразований шейки матки у мышей, вызванных ДМБА [17], и спонтанных карцином эндометрия у крыс BDII/Han. У последних введение мелатонина с одномесячного возраста подавляло развитие аденокарцином эндометрия, но было менее эффективным при начале опыта в возрасте 50 дней и абсолютно не эффективным при начале в 6 месяцев [37]. Торможение развития опухолей молочной железы и матки мелатонином представляется особо интересным, поскольку постоянное освещение способствует опухолевому процессу в органах. Мелатонин, однако, может препятствовать развитию новообразований и других органов, что показано в экспериментах с канцерогенезом толстой кишки, вызванным 1, 2-диметилгидразином у крыс [22].

Возможное тормозящее действие мелатонина на эффект постоянного освещения изучалось нами в описанных выше экспериментах на трансгенных мышцах-самках HER-2/neu (см. табл. 5). Дополнительная группа мышей в этих экспериментах, наряду с воздействием постоянного освещения, получала с питьевой водой 5 дней в неделю в ночное время мелатонин в концентрации 20 мг/л. При введении мелатонина множественность опухолей молочной железы снижалась с 5,0 до 4,1 опухолей на мышь, максимальный размер опухолей — с 1,8 до 1,5 см, частота мышей с метастазами опухолей в легких — с 36 % до 22 %. Выявленные различия носили характер тенденции, однако их однонаправленный характер свидетельствовал в пользу предположения о том, что мелатонин пре-

пятствует стимулирующему канцерогенезу молочной железы влиянию постоянного освещения.

Наряду с гормоном эпифиза мелатонином перспективным направлением профилактики вредного действия постоянного освещения на организм может оказаться применение пептидных препаратов эпифиза. Природный экстракт эпифиза эпителин и синтезированный на его основе пептид эпителин (Ala-Glu-Asp-Gly), стимулирующие функцию эпифиза, тормозят у животных развитие опухолей, в том числе рака молочной железы. В таблице 8 представлены данные, свидетельствующие том, что пептидные препараты эпифиза также эффективно тормозят спонтанный и индуцируемый различными агентами канцерогенез.

Характерно, что спектр моделей канцерогенеза, на которых показан тормозящий эффект пептидов эпифиза, шире, чем при исследованиях действия мелатонина. В частности, представляют интерес данные по торможению пептидами трансплацентарного канцерогенеза у крыс, вызванного НЭМ. Как было отмечено выше, этот вид канцерогенеза также стимулируется под влиянием постоянного освещения. В целом, полученные данные свидетельствуют о перспективности использования пептидов эпифиза для профилактики развития опухолей, индуцируемых постоянным освещением.

Механизмы антиканцерогенного действия мелатонина и пептидов эпифиза

Возможные механизмы ингибирующего воздействия мелатонина на канцерогенез молочной железы интенсивно обсуждаются в последнее время [30, 57, 56]. В табл. 9 приведены наиболее важные из известных к настоящему времени механизмов ингибирующего действия мелатонина на канцерогенез молочной железы [4].

Таблица 8

Влияние пептидов эпифиза на канцерогенез

Вид животных	Препарат	Канцерогенез	Ткань-мишень	Наблюдаемый эффект	Авторы, год
Мышь	Эпиталамин	Вирусный спонтанный	Молочная железа	Торможение	Anisimov V.N. et al., 1982
	Эпиталон	Вирусный спонтанный	Молочная железа	Торможение	Анисимов В.Н. и др., 2002
	Эпиталамин	Индукцированный рентгеновским облучением	Кровотворная ткань	Торможение	Anisimov V.N. et al., 1987
	Эпиталон	Вызванный онкогеном HER-2/neu у трансгенных мышей	Молочная железа	Торможение	Anisimov V.N. et al., 2002a
Крыса	Эпиталамин	Индукцированный ДМБА	Молочная железа	Торможение	Dilman V.M. et al., 1979
	Эпиталамин	Индукцированный НММ	Молочная железа	Торможение	Анисимов В.Н., 1980
	Эпиталамин	Индукцированный НММ*	Нервная система	Торможение	Alexandrov et al., 1980
	Эпиталамин	Индукцированный НЭМ*	Нервная система, почки	Торможение	Беспалов В.Г. и др., 1984
	Эпиталон	Индукцированный 1,2-диметилгидразином	Толстая кишка	Торможение	Anisimov V.N. et al., 2002b
	Эпиталамин	Индукцированный рентгеновским облучением	Различные органы (суммарная частота опухолей)	Торможение	Anisimov V.N. et al., 1982

* — Трансплацентарный канцерогенез.

Таблица 9

Возможные механизмы ингибирующего воздействия мелатонина на канцерогенез молочной железы (Анисимов В. Н. и соавт., 2002)

Параметры	Эффект
Уровень гонадотропинов (ФСГ и ЛГ)	↓
Уровень пролактина	↓
Гормон роста, ТФР-I	↓
Уровень инсулина	↓
Уровень эстрогенов	↓
Экспрессия эстрогеновых рецепторов	↓
Мутагенное влияние (ДМБА, радиация)	↓
Кластогенное действие (НММ)	↓
Предшественники ДНК	↓
Пролиферативная активность	↓
Апоптоз	↑
Образование активных форм кислорода (АФК)	↓
Система антиоксидантной защиты	↑
Усвоение линолевой кислоты	↓
Иммунный надзор	↑
Генная экспрессия иммуномодулирующих цитокинов	↑
Экспрессия HER-2/neu	↓
Экспрессия ras	↓

Из табл. 9 видно, 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 сис-

темном 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. На генетическом уровне он ингибирует эффект мутагенов и кластогенов, а также подавляет экспрессию онкогенов. Так, в описанных ранее опытах на трансгенных мышках HER-2/neu нами показано, что мелатонин снижал уровень экспрессии онкогена HER-2/neu в опухолях молочной железы (рис. 5).

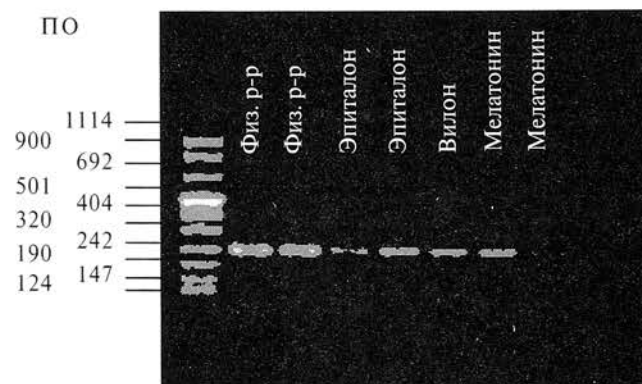


Рис. 5. Влияние мелатонина, эпیتالона и вилонна на экспрессию онкогена HER-2/neu в опухолях молочной железы у трансгенных мышей (Baturin et al., 2001; Anisimov et al., 2002)

Как видно на рис. 5, содержание мРНК гена HER-2/neu в опухолях у мышей, получавших мелатонин, снижалось в 2,5 раза по сравнению с уровнем у контрольных мышей, получавших физиологический раствор.

Сведения о биологической активности пептидного препарата эпифиза эпителиамина представлены в ряде публикаций [23, 50, 52, 55]. Показано, что эпителиамин стимулирует синтез эпифизом серотонина, N-ацетилсеротонина, мелатонина, а также ночную секрецию мелатонина у взрослых и старых крыс. У самок старых крыс данный препарат снижает уровень ЛГ и пролактина, уменьшает порог чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к ингибирующему действию эстрогенов. Эпителиамин увеличивает уровень 3-йодтиронина и уменьшает уровень тироксина в сыворотке взрослых крыс. Также он снижает уровень кортикостерона в сыворотке мышей и повышает чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к гомеостатическому торможению адренокортикотропной функции глюкокортикоидами у старых крыс. У кроликов под действием эпителиамина снижается уровень инсулина и триглицеридов в сыворотке крови, тогда как толерантность к глюкозе повышается. В отношении иммунной функции установлено, что у взрослых и старых мышей под действием пептидного препарата эпифиза стимулируется Т- и В-клеточный иммунитет, в сыворотке растет титр тимусного фактора (ТСФ), титр тимозиновых компонентов, а также колоний-стимулирующая активность спленоцитов у пинеалэктомизированных крыс [23, 50]. Эпителиамин — сильный антиоксидант, снижающий перекисное окисление липидов и стимулирующий активность Cu, Zn-супероксиддисмутазы у крыс и человека [18].

Установлено, что эпителиамин, так же как и эпителиамин, обладает сходными механизмами ингибирующего действия на канцерогенез молочной железы. Недавно было показано, что эпителиамин увеличивает уровень сывороточного мелатонина и нормализует циркадный ритм кортизола у старых обезьян [50]. Введение эпителиамина восстанавливает функциональную активность нейросекреторных клеток желудка и щитовидной железы у пинеалэктомизированных крыс, а также структуру эпифиза у γ -облученных крыс [51, 52]. Антиоксидантный эффект эпителиамина также наблюдался на мышцах СВА [18]. У мышей HER-2/neu эпителиамин снижал уровень экспрессии этого онкогена в 3,7 раза, то есть сильнее, чем мелатонин (см. рис. 5).

Заключение

Данные литературы свидетельствуют о важной роли эпифиза в развитии ановуляции и рака молочной железы и других локализаций. Пинеалэктомия или постоянное освещение, угнетая функцию эпифиза, стимулируют развитие рака молочной железы, в то время как световая депривация угнетает канцерогенез. Эпидемиологические исследования, свидетельствующие о повышенном риске рака молочной железы у работников ночных смен, авиационных служащих (стюардесс, диспетчеров), операторов радио и телеграфа, и о сниженном риске у первично слепых женщин, совпадают с результатами экспериментов на грызунах. Введение индольного гормона эпифиза мелатонина тормозит развитие рака молочной железы у крыс с эпифизэктомией или у животных, содержащихся при обычном режиме освещения или постоянном освещении. Аналогичным эффектом обладают пептидные препараты эпифиза эпителиамин и эпителиамин.

Таким образом, применение мелатонина и пептидных препаратов, регулирующих функцию эпифиза, может существенно снизить риск развития новообразований молочной железы в группах повышенного риска, включая лиц, проживающих в полярных областях при избыточном по времени (эффект белых ночей) или инвертированном освещении.

Литература

1. Анисимов В. Н. Канцерогенез у крыс с персистирующим эструсом // *Вопр. онкологии*. — 1971. — 8. — С. 67–75.
2. Анисимов В. Н. Эпифиз (шишковидная железа) и опухолевый рост // *Вопр. онкол.* — 1980. — Т. 26. — № 8. — С. 97–105.
3. Анисимов В. Н., Арутюнян А. В., Хавинсон В. Х. Мелатонин и эпителиамин угнетают процесс перекисного окисления липидов у крыс // *Доклады РАН*. — 1996. — Т. 348. — С. 765–767.
4. Анисимов В. Н., Батуринов Д. А., Айламазян Э. К. Эпифиз, свет и рак молочной железы // *Вопр. онкологии*. — 2002. — 48. — № 4–5. — С. 524–535.
5. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Алимова И. Н. и соавт. Эпителиамин угнетает развитие опухолей и экспрессию HER-2/neu онкогена в опухолях молочной железы у трансгенных мышей с ускоренным старением // *Бюлл. экспер. биол. мед.* — 2002. — Т. 133. — № 2. — С. 199–203.
6. Беспалов В. Г., Александров В. А., Анисимов В. Н., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Влияние полипептидных факторов тимуса, эпифиза, костного мозга и переднего гипоталамуса на реализацию трансплацентарного канцерогенеза // *Экспер. онкол.* — 1984. — Т. 6. — № 5. — С. 27–30.
7. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена. — 2002. — 264 с.

8. Ирдь Е. А. Фолликулярные кисты яичников и дисгормональные опухоли. Л.: Медицина. — 1966. — 136 с.
9. Кураласов А. К. Экспериментальные основы использования искусственного фоторежима для лечения рака молочной железы в условиях Казахстана. Автореферат дисс. докт. мед. наук//М.: ВОНЦ АМН СССР. — 1990. — 44 с.
10. Лазарев Н. И., Ирдь Е. А., Смирнова И. О. Экспериментальные модели эндокринных гинекологических заболеваний. М.: Медицина. — 1976. — 175 с.
11. Ром-Бугославская Е. С., Бондаренко Л. А., Сомова Е. В., Комарова И. В. Роль пинеальной железы в развитии атеросклероза. Влияние круглосуточного совещения на некоторые стороны патогенеза атеросклероза//Пробл. старения и долголетия. — 1993. — Т. 3. — № 2. — С. 91–97.
12. Смирнова И. О. Экспериментальные основы лечения мастопатии микродозами йода//Автореф. дисс. канд. мед. наук. М.: ВОНЦ АМН СССР. — 1966. — 16 с.
13. Хаецкий И. К. Влияние гипоталамо-гипофизарных нарушений, вызываемых постоянным освещением, на развитие индуцированных опухолей молочных желез у крыс//Вопросы экспер. онкологии. Киев: Здоров'я. — 1965. Вып. 1. — С. 87–93.
14. Albarran M. T., Lopez-Burillo S., Pablos M. I., et al. Endogenous rhythms of melatonin, total antioxidant status and superoxide dismutase activity in several tissues of chick and their inhibition by light//J. Pineal Res. — 2001. — Vol. 30. — P. 227–233.
15. Alexandrov V. A., Anisimov V. N., Belous N. M., Vasileva I. A., Matcan V. B. The inhibition of the transplacental blastomogenesis effect of nitrosomethylurea by postnatal administration of buformin to rats//Carcinogenesis. — 1980. — Vol. — N 12. — P. 975–978.
16. Ames B. N., Shigenaga M. K., Hogen T. M. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging//Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — Vol. 90. — P. 7915–7920.
17. Anisimov V. N. «Carcinogenesis and Aging». Vol. 2. Boca Raton, Florida: CRC Press. — 1987. — 148 p.
18. Anisimov V. N., Arutjunyan A. V., Khavinson V. Kh. Effects of pineal peptide preparation Epithalamin on free radical processes in humans and animals//Neuroendocrinol Lett. — 2001. — Vol. 22. — P. 11–20.
19. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Alimova I. N., Provinciali M., Mancini R., Franceschi C. Epitalon inhibits development of tumors and expression of HER-2/neu oncogene in mammary tumors in transgenic mice with accelerated aging//Bull. Exp. Biol. Med. — 2002. — 132: 56–59.
20. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Morozov V. G. Carcinogenesis and aging. IV. Effect of low-molecular weight factors of thymus, pineal gland and anterior hypothalamus on immunity, tumor incidence and life span of C3H/Sn mice//Mech. Ageing Dev. — 1982. — Vol. 19. — P. 245–258.
21. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Popovich I. G., Zabezhinski M. A. Inhibitory effect of peptide epitalon on colon carcinogenesis induced by 1, 2-dimethylhydrazine in rats//Cancer Lett. — 2002. — Vol. 183. — P. 1–8.
22. Anisimov V. N., Popovich I. G., Shylyk A. V. et al. Melatonin and colon carcinogenesis. III. Effect of melatonin on proliferative activity and apoptosis in colon mucosa and colon tumors induced by 1, 2-dimethylhydrazine in rats//Exp. Toxicol. Pathol. — 2000. — Vol. 52. — P. 71–76.
23. 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.
24. Arendt J. «Melatonin and the Mammalian Pineal Gland». London: Chapman & Hall. — 1995. — 331 p.
25. Aschheim P. Aging in the hypothalamic-hypophyseal-ovarian axis in the rat. In: Everitt AV, Burgess JA, eds. Springfield: Charles C Tomas. — 1976. — P. 376–392.
26. Aschoff J., von Saint Paul U., Wever R. Die Lebesdauer von Fliegen inter dem Einfluss von Zeitverschiebungen//Naturwissenschaften. — 1971. — Vol. 58. — P. 574.
27. Baturin D. A., Alimova I. N., Anisimov V. N. et al. Effect of light regime and melatonin on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice is related to a downregulation of HER-2/neu gene expression//Neuroendocrinol. Lett. — 2001. — Vol. 22. — P. 439–445.
28. 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 Letters. — 2001. — Vol. 163. — P. 51–57.
29. Benot S., Molinero P., Soutto M., Goberna R., Guerrero J. M. Circadian variation in the rat serum total antioxidant status: correlation with melatonin levels//J. Pineal Res. — 1998. — Vol. 25. — P. 1–4.
30. Blask D. E. An overview on the neuroendocrine regulation of experimental tumor growth by melatonin and its analogues and the therapeutic use of melatonin in oncology//In: Bartsch C., Bartsch H., Blask D.E. et al. (eds.). The Pineal Gland and Cancer. Neuroimmunoendocrine Mechanisms in Malignancy. Berlin: Springer. — 2001. — P. 309–342.
31. Blask D. E., Hill S. M. Melatonin and cancer: basic and clinical aspects//In: Miiles A., Philbrick D. R. S., Thompson C., Eds. Melatonin Clinical Perspectives. New York: Oxford Univ. Press. — 1988. — P. 128–173.
32. Blask D. E., Vaughan M. K., Reiter R. E. Pineal peptides and reproduction//In: The Pineal Gland. Relkin R., ed. Amsterdam: Elsevier. — 1983. — P. 201–224.
33. Brainard G. C., Kaver R., Kheifets L. I. The relationship between electromagnetic field and light exposure to melatonin and breast cancer risk: a review of the relevant literature//J. Pineal Res. — 1999. — Vol. 26. — P. 65–100.
34. Cancer Incidence in Five Continents Volume VI/ Parkin D. M., Muir C. S., Whelan S. L., Gao Y. T., Ferlay J., Powell J. (eds.). — IARC Sci. Publ. N. 120. — IARC. — Lyon. — 1992.
35. Cohen M., Lippman M., Chabner R. Role of pineal gland in aetiology and treatment of breast cancer/ Lancet. — 1978. — Vol. 2. — P. 814–816.
36. Davis S., Mirck D. K., Stevens R. G. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer//J. Natl. Cancer Inst. — 2001. — Vol. 93. — P. 1557–1562.
37. Deerberg F., Bartsch C., Pohlmeyer G., Bartsch H. Effect of melatonin and physiological epiphysectomy on the development of spontaneous endometrial carcinoma in BDII/HAN rats//Cancer Biother. Radiopharmacol. — 1997. — Vol. 12. — P. 420.
38. Dilman V. M. «Development, Aging and Disease. A New Rationale for and intervention Strategy». Chur, Switzerland: Harwood Acad. Press. — 1994. — 380 p.
39. Dilman V. M., Anisimov V. N. Hypothalamic mechanisms of ageing and of specific age pathology — I. Sensitivity threshold of hypothalamo-pituitary complex to homeostatic stimuli in the reproductive system//Exp. Gerontol. — 1979. — Vol. 14. — P. 161–174.
40. Feychting M., Oosterlund B., Ahlbom A. Reduced cancer incidence among the blind//Epidemiology. — 1998. — Vol. 9. — P. 490–494.
41. Fujini Y., Mizroue T., Izumi H. Et al. Job stress and mental health among permanent night workers//J. Occup. Health. — 2001. — Vol. 43. — P. 301–306.
42. Graham C., Cook M. R., Gerkovich M. M., Sastre A. Examination of the Melatonin hypothesis in women exposed at night to EMF or bright light//Environ. Health Perspect. — 2001. — Vol. 109. — P. 501–507.
43. Gupta D., Attanasio A., Reiter R. J., eds. The Pineal Gland and Cancer. London: Brain Research Promotion. — 1988. — 389 p.

44. Hahn R. A. Profound bilateral blindness and the incidence of breast cancer//Epidemiology. — 1991. — Vol. 2. — P. 108–210.
45. Hamilton T., Sneddon A. Environmental light and DMBA- induced rat mammary tumours//Br. J. Surg. — 1968. — Vol. 55. — P. 71–76.
46. Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night//Ann. Epidemiology. — 2001. — Vol. 12. — P. 74–77.
47. Ivanisevic-Milovanovic O. K., Demajo M., Karakasevic A., Pantic C. The effect of constant light on the concentration of catecholamines of the hypothalamus and adrenal glands, circulatory adrenocorticotropin hormone and progesterone//J. Endocr. Invest. — 1995. — Vol. 18. — P. 378–383.
48. Jochle W. Trends in photophysiological concepts//Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1964. — Vol. 117. — P. 88–104.
49. Kawachi I., Colditz G. A., Stampfer M. J. et al. Prospective study of shift work and risk of coronary heart disease in women//Circulation. — 1995. — Vol. 92. — P. 3178–318.
50. Khavinson V., Goncharova N., Lapin B. Synthetic tetrapeptide epitalon restores disturbed neuroendocrine regulation in senescent monkeys // Neuroendocrinol. Lett. — 2001. — Vol. 22. — P. 251–254.
51. Khavinson V. Kh., Izmailov D. M., Obukhova L. K., Malinin V. V. Effect of epitalon on the lifespan increase in *Drosophila melanogaster*//Mech. Ageing Dev. — 2000. — Vol. 120. — P. 141–149.
52. Khavinson V. Kh., Morozov V. G., Anisimov V. N. Experimental studies of the pineal gland preparation epithalamin//In: Bartsch C., Bartsch H., Blask D.E. et al.(eds.). The Pineal Gland and Cancer. Neuroimmunoendocrine Mechanisms in Malignancy. Berlin: Springer. — 2001. — P. 294–306.
53. Kothari L. Influence of chronic melatonin on 9, 10-dimethyl-1, 2-benzanthrazene-induced mammary tumors in female Holtzman rats exposed to continuous light// Oncology. — 1987. — Vol. 44. — P. 64–66.
54. Mediavilla M. D., Guezmez A., Ramos S., Kothari L., Garjo F., Sanchez-Barcelo E.J. Effect of melatonin on mammary gland lesions in transgenic mice overexpressing N-ras proto-oncogene//J. Pineal Res. — 1997. — Vol. 22. — P. 86–94.
55. Morozov V. G., Khavinson V. Kh. Peptide Bioregulators (25-years Experience of Experimental and Clinical Study). St.Petersburg: Nauka. — 1996.
56. Panzer A., Viljoen M. The validity of melatonin as an oncstatic agent. J. Pineal Res. — 1997. — Vol. 22. — P. 184–202.
57. The Pineal Gland and Cancer. Neuroimmunoendocrine Mechanisms in Malignancy/Bartsch C., Bartsch H., Blask D.E. et al., eds. Berlin: Springer. — 2001. — 589 p.
58. Pukkala E., Auvinen H., Wahlberg G. Incidence of cancer among Finnish airline cabin attendants, 1967–92// Br. Med. J. — 1995. — Vol. 311. — P. 649–652.
59. Pukkala E., Verkasalo P. K., Ojamo M., Rudanko S.L. Visual impairment and cancer: a population-based cohort study in Finland//Cancer Causes Control. — 1999. — Vol. 10. — P. 13–20.
60. 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.
61. Rao G. N., Ney E., Herbert R. A. Effect of melatonin and linolenic acid on mammary cancer in transgenic mice with c-neu breast cancer oncogene//Breast Cancer Res. Treatment. — 2000. — Vol. 64. — P. 287–296.
62. Reiter R. J. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions//Endocrin. Rev. — 1991. — Vol. 12. — P. 151–180.
63. Reiter R. J., Melchiorri D., Sewerinek E., Poeggeler B., Barlow-Walden L., Chuang J., Ortiz G. G., Acuna-Castroviejo D. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant//J. Pineal Res. — 1995. — Vol. 18. — P. 1–11.
64. Rossmann W. G. Gonadotropin secretion during aging in women: review article//Exp. Gerontol. — 1996. — Vol. 30. — P. 369–381.
65. Sanchez-Barcelo E. J., Cos S., Mediavilla M. D. Influence of pineal function on the initiation and growth of hormone-dependent breast tumors. Possible mechanisms. In: Gupta D., Attanasio A., Reiter R.J., eds. The Pineal Gland and Cancer. London: Brain Research Promotion. — 1988. — P. 221–232.
66. Seshardi R., Subramanian A., Kothari L. Effect of neonatal pineal ablation on estradiol receptors in mammary glands of rats housed under varying photoperiods//Indian J. Exp. Biol. — 1992. — Vol. 30. — P. 162–164.
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. Sheba V., Sharma V. K., Shubha K., Chandrashekar M. K., Joshi A. The effect of different light regimes on sult life span in *Drosophila melanogaster* is partly mediated through reproductive output. J Biol Rhythms. — 2000. — 15: 380–392.
69. Stevens R. G. Circadian disruption and breast cancer//In: Bartsch C., Bartsch H., Blask D.E. et al. (eds.). The Pineal Gland and Cancer. Neuroimmunoendocrine Mechanisms in Malignancy. Berlin: Springer. — 2001. — P. 511–517.
70. Stevens R. G., Wilson B. W., Anderson L. I. The Melatonin Hypothesis. Breast Cancer and Use of Electric Power. — Columbus: Buttele Press. — 1997. — 760 p.
71. Subramanian A., Kothari L. Melatonin, a supressor of spontaneous murine mammary tumors//J. Pineal Res. — 1991. — Vol. 10. — P. 136–140.
72. Tamarkin L., Cohen D., Roselle C., Reichert M. Melatonin inhibition and pinealectomy enhancement of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary tumors in the rat//Cancer Res. — 1981. — Vol. 41. — P. 4432–4436.

LIGHT REGIMEN, ANOVULATION, AND RISK OF MALIGNANT NEOPLASMS OF THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM: THE MECHANISMS OF LINK AND PREVENTION

Anisimov V. N., Ailamazyan E. K., Baturin D. A., Zabezhinsky M. A., Alimova I. N., Popovich I. G., Beniashvily D. Sh., Menton K. G., Provincially M., Franchesky K.

■ **The summary:** This article contains own and literature data on stimulating influence of constant light illumination on the risk of the development of anovulation, hyperplastics processes and cancers of the female reproductive system organs (mammary gland, endometrium, and ovaries) in the laboratory animals and women. Contrary, the light deprivation obstacles to the cancer development. The ata on the key role of the inhibition of production of pineal hormone melatonin in the pathology that developed under the effect of light-at-night as well as on the possible prevention of this pathology with melatonin and pineal peptides are reported.

■ **Key words:** constant light illumination, anovulation, cancer, mammary gland, endometrium, ovaries, melatonin, peptides, epiphysis