

В.Н.Анисимов, И.А.Виноградова

СВЕТОВОЙ РЕЖИМ, МЕЛАТОНИН И РИСК РАЗВИТИЯ РАКА

ГУН НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Росздрава, Санкт-Петербург;
Петрозаводский государственный университет

В настоящее время в мире воздействию светового загрязнения (иными словами, освещения ночью) подвергается довольно большое количество людей. Такое воздействие может быть связано с профессией (специалисты и рабочие, работающие в ночные смены), или может быть обусловлено привычкой и стилем жизни. В эпидемиологических исследованиях установлено увеличение риска развития рака молочной железы и толстой кишки у длительно работающих по ночам. Угнетение функции эпифиза (шишковидной железы) при пребывании в условиях постоянного освещения способствует канцерогенезу, в то время как отсутствие освещения угнетает канцерогенез. Применение индольного гормона эпифиза мелатонина угнетает канцерогенез у животных, содержащихся при стандартном чередующемся (свет/темнота) режиме освещения или в условиях постоянного освещения. Представленные данные позволяют предполагать возможность использования мелатонина в качестве препарата для профилактики развития злокачественных новообразований у людей, имеющих сменный характер работы и воздействию света в ночное время.

Ключевые слова: свет ночью, сменная работа, циркадианный ритм, ановуляция, канцерогенез, мелатонин.

Чередование циркадианного (околосуточного) цикла дня и ночи — наиболее важный регулятор разнообразных физиологических ритмов у всех живых организмов, включая человека [15, 63]. Изобретение приблизительно сто лет назад электричества и искусственного освещения кардинально изменило как световой режим, так и продолжительность воздействия света на человека. Воздействие света в ночное время, часто называемое световым загрязнением, увеличилось и стало существенной частью современного образа жизни, что сопровождается множеством серьезных расстройств поведения и состояния здоровья, включая сердечно-сосудистые заболевания и рак [1, 34, 38, 40]. Согласно гипотезе «циркадианной деструкции», воздействие света в ночные часы нарушает эндоген-

ный циркадианный ритм, подавляет ночную секрецию мелатонина эпифизом, что приводит к снижению его концентрации в крови [72].

По данным Международного агентства по изучению рака [56], каждый год регистрируется около 1 миллиона новых случаев рака молочной железы (РМЖ) (22% от всех злокачественных новообразований у женщин), которые в течение определенного временного периода заканчиваются в 37,5% случаев летальным исходом. Больше половины всех случаев заболеваний РМЖ зарегистрированы в промышленно развитых странах: приблизительно 335 000 случаев в Европе и 195 000 — в Северной Америке. В настоящее время РМЖ еще не является самым частым злокачественным новообразованием у женщин в развивающихся странах, хотя наблюдается неуклонное увеличение частоты этого заболевания. Возрастающий риск развития РМЖ связан с высоким социально-экономическим статусом, с такими характеристиками, как доход, образование, проживание, а также с такими факторами, определяющими здоровье, как начало менструации и менопаузы, ожирение, высокий рост, потребление алкоголя, поздний возраст первых родов, малое количество родов, гормональная терапия эстрогенами, некоторые привычки в питании и т. д. В развитых странах наблюдается также неуклонный рост заболеваемости раком толстой кишки (РТК) [56]. Риск развития рака толстой кишки также связан с более высоким социально-экономическим статусом, потреблением алкоголя, ожирением, диетой, привычками и т. д. Эпидемиологические исследования последних лет, рассмотренные в настоящем обзоре, позволяют предполагать, что увеличивающееся световое загрязнение может быть ответственно за рост заболеваемости РМЖ и РТК [14, 36, 37, 66, 67, 69]. Специальное внимание будет уделено влиянию светового загрязнения на риск развития рака у сменных рабочих и на спонтанный и индуцированный канцерогенез у грызунов, поскольку грызуны являются адекватной моделью для изучения канцерогенного эффекта светового загрязнения у людей [11].

Регуляция циркадных ритмов и эффекты света ночью

Тщательно проведенные исследования показали, что освещенность в 1,3 лк монохромного синего света (460 нм) или в 100 лк белого света может значительно подавить продукцию мелатонина эпифизом [18]. Значительное снижение уровня мелатонина было обнаружено у добровольцев, подвергнутых в течение 2 нед прерывистому воздействию света ночью [33]. Подчеркивается, что воздействие света ночью влияет и на другие физиологические механизмы.

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, и 3) эфферентный путь, распределяющий сигналы от центрального генератора по периферическим органам [43]. В 2002 г. была обнаружена до этого еще неизвестная функция клеток нервного узла сетчатки глаза. У млекопитающих эти клетки играют ключевую роль в регуляции реакций, не связанных с визуальным световым ответом, таких как реакция поведения на свет, синтез эпифизарного мелатонина и латентный период засыпания [55]. Показано, что аксоны нейронов ганглия сетчатки глаза соединяются с циркадным генератором — супрахиазматическими ядрами (СХЯ) гипоталамуса. 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/Mop3*, *Tim* и др.) [43, 62, 63]. Показано, что свет напрямую воздействует на экспрессию некоторых «часовых» генов, обеспечивающих циркадный ритм [63]. Эти гены регулируют функции клеток, контролирующей экспрессию генов ключевого клеточного цикла деления и генов апоптоза [31]. Информация о свете от сетчатки глаза передается к СХЯ через ретиногипоталамический путь, являющийся частью зрительного тракта, который заканчивается в середине СХЯ.

R.G.Stevens и M.S.Rea [73] подчеркивают, что воздействие света на функции эпифиза у человека имеет несколько особенностей, которые оказывают потенциальные долговременные эффекты на состояние здоровья: 1) воздействие света ночью (~ 2500 лк) полностью подавляет продукцию мелатонина у человека, а также и у грызунов; 2) некоторые люди более чувствительны к действию освещения ночью (~200 лк), чем другие; 3) синий-зеленый (~ 500 нм) свет ночью более эффективно угнетает продукцию мелатонина; 4) вероятно, действие света ночью зависит от его интенсивности; 5) качество света в течение дня, вероятно, влияет на ночное производство мелатонина так же, как и на циркадианный ритмоводитель; 6) женщины более чувствительны к подавляющим эффектам света на продукцию мелатонина ночью, чем мужчины.

Свет ночью и репродуктивная функция

Искусственное увеличение продолжительности светового периода в течение дня (на 2–4 ч) приводит у грызунов к увеличению продолжительности эстрального цикла и в некоторых случаях к его нарушению. Если воздействие света увеличить до 24 ч в сутки, у большинства мышей и крыс в короткие сроки развивается синдром персистирующего эструса. В физиологических условиях этот синдром развивается в более позднем возрасте (у крыс — обычно между 15 и 18 мес жизни) и затем переходит в анэструс, который является физиологическим эквивалентом климактерического синдрома у женщин. В яичниках у крыс с персистирующим эструсом обнаруживают фолликулярные кисты и гиперплазию тека-ткани яичника, в них отсутствуют желтые тела [6, 58]. Вместо циклической продукции гонадотропинов, пролактина, эстрогенов и прогестерона, характеризующей нормальный репродуктивный период, эти гормоны секретируются ациклически, что приводит к гиперпластическим процессам в молочных железах и матке.

M.C.Lin и соавт. [48] показали, что воздействие света ночью укорачивает продолжительность менструального цикла у женщин с длинным (более 33 дней) циклом. 60% медицинских сестер с регулярным менструальным циклом и постоянными ночными сменами имели менструальный цикл короче 25 дней. Около 70% обследованных медицинских сестер жаловались на редкие или частые дисменореи [21].

У крыс с персистирующим эструсом обнаруживается снижение толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину. Установлено, что постоянное освещение приводит к увеличению порога чувствительности гипоталамуса к ингибирующему действию эстрогенов у самок крыс [28]. Этот механизм является ключевым в старении репродуктивной системы как у самок крыс, так и у женщин [27, 80]. Итак, влияние света ночью приводит к ановуляции, ускорению связанного с возрастом выключения репродуктивной функции у грызунов и к дисменорее у женщин. Воздействие постоянного света увеличивает перекисное окисление липидов (ПОЛ) в тканях животных и уменьшает общую антиокислительную и супероксид-дисмутазную активности, тогда как применение мелатонина вызывает снижение активности ПОЛ, особенно в головном мозге [5, 14].

Сменная работа и рак: эпидемиологические исследования

В настоящее время в некоторых отраслях промышленности число работающих посменно людей довольно значительно. Общее количество рабочих, имеющих ночную работу или работу по сменам, достигает 20% в США [52] и 15–20% от общего количества работающих в большинстве стран Европейского Экономического Сообщества [75]. Очевидные проблемы со здоровьем среди сменных рабочих включают

нарушения сна, желудочно-кишечные заболевания, увеличение случаев сердечно-сосудистых заболеваний, нарушение метаболизма и толерантности к углеводам и, возможно, увеличение случаев развития диабета [26, 34, 71, 75]. Показано, что ожирение, высокий уровень триглицеридов и низкая концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП) обнаруживаются в этой группе чаще, чем у рабочих дневных смен [41]. С другой стороны, имеются доказательства, показывающие, что метаболический синдром, который представлен ожирением, высоким уровнем триглицеридов и холестерина, липопротеинов низкой плотности, гипертонией, сниженной фибринолитической активностью крови, сниженной толерантностью к глюкозе, является не только фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и фактором риска возникновения злокачественных опухолей [27].

Сообщают о гораздо большем количестве смертей от злокачественных новообразований у сменных рабочих, которые работали на производстве не менее 10 лет, по сравнению с рабочими, занятыми только в дневные смены [74]. В Дании в большом контролируемом рандомизированном исследовании (около 7000 обследуемых в каждой группе) было показано, что занятие вечерней работой достоверно увеличивает риск развития РМЖ у женщин в возрасте от 30 до 54 лет [36]. Среди работающих ночью наиболее достоверные результаты были обнаружены у официантов ресторанов, работающих в ночные смены (300 случаев). Подобные наблюдения были сделаны при обследовании стюардесс в большом когортном исследовании риска развития РМЖ в Финляндии [60]. У калифорнийских стюардесс РМЖ встречался на 30% чаще и злокачественная меланома обнаруживалась в 2 раза чаще по сравнению с другим населением Калифорнии [64]. С другой стороны, в недавнем контролируемом исследовании не было получено никаких убедительных доказательств, что риск развития РМЖ среди финских стюардесс выше, чем у других женщин [42].

S.Davis и соавт. [24] сообщили о результатах контролируемого исследования женщин в возрасте от 20 до 74 лет в Сиэттле (США). Изучались следующие три параметра: сменная работа с имеющимся уровнем окружающего освещения, освещение в спальне ночью и степень бессонницы (активность между 1 и 2 часами ночи). В результате было обнаружено небольшое увеличение риска развития РМЖ, связанного со сменной работой и со степенью бессонницы. Наибольший разброс наблюдался при сопоставлении данных, касающихся освещения в спальне ночью, о котором сообщали сами исследуемые.

По данным E.S.Schernhammer и соавт. [66], основанном на исследовании состояния здоровья медицинских сестер, включавшем в себя вопросы о стаже, сменной работе, дневных, ночных и вечерних сменах, среди медсестер, имеющих стаж более 30 лет и сменную работу, относительный риск развития РМЖ составлял 1,36 по сравнению с медицинскими сестрами, которые

не работали посменно. У медсестер, длительно работающих в ночные смены, был найден сниженный уровень мелатонина и повышенный уровень эстрогенов в крови [65, 68]. S.P.Megdal и соавт. [50] провели систематический обзор и мета-анализ имеющихся исследований, которые касаются изучения влияния ночной работы на риск развития РМЖ. Проведенный мета-анализ, основанный на 13 исследованиях, включающих семь исследований работников авиалиний и шесть исследований представителей других профессий, работающих в ночные смены, показал, что общая оценка риска равнялась 1,48. Существенный риск развития РМЖ имели летный состав авиалиний и женщины, работающие в ночные смены.

Исследование, объектом которого были данные о здоровье 44 835 медицинских сестер в Норвегии, показало, что относительный риск развития РМЖ у работавших по ночам в течение 30 и более лет составил 2,21 [47]. Увеличенный риск развития РМЖ и РТК был обнаружен у длительно работавших по ночам жителей Сиэттла [23].

T.Thynes и соавт. [77] сообщили об увеличенном риске возникновения РТК и рака прямой кишки у женщин, работающих на радио и телеграфе. E.S.Schernhammer и соавт. [67], рассмотрев Гарвардские данные по изучению состояния здоровья 78 586 медсестер, подтвердили, что медсестры, работающие в ночные смены, имеют более высокий риск развития РМЖ. Авторы также нашли, что РТК и рак прямой кишки встречаются чаще у рабочих, имевших не менее 3 ночных смен в месяц в течение 15 и более лет. Повышенный риск развития злокачественных лимфом был обнаружен среди исландских стюардесс [61]. Сообщают об увеличении риска возникновения рака предстательной железы у скандинавских пилотов авиалиний в зависимости от количества продолжительных рейсов [59]. Механизмы, лежащие в основе увеличенного риска развития рака среди ночных рабочих и летных экипажей, возможно, схожи. Вероятно, нарушение циркадных ритмов и вынужденное воздействие света в ночное время приводят к уменьшению выработки мелатонина, являющегося известным биологическим блокатором развития злокачественных новообразований [31, 57, 72].

Действие света ночью и спонтанный канцерогенез у грызунов

В 1964 г. W.Johle [39] сообщил, что количество спонтанных опухолей молочной железы и обусловленных ими смертей у СЗН-А мышей, подвергнутых постоянному освещению, значительно больше, чем у мышей этой же линии, содержащихся при обычном режиме освещения. Развитие гиперпластических процессов и мастопатий было зарегистрировано у 78–88% аутобредных крыс-самок через 7 мес после начала воздействия постоянного освещения [6]. Выживаемость в возрасте 18 мес крыс-самок ЛИО, подвергнутых

постоянному режиму освещения с одномесечного возраста, составляла 54,3% по сравнению с 86% у крыс, содержащихся при стандартном режиме освещения. Спонтанные опухоли обнаруживались у 30% крыс, содержащихся при постоянном освещении, против 16% — при стандартном режиме освещения [4].

Воздействие постоянного освещения у трансгенных мышей-самок HER-2/neu сопровождалось увеличением множественности аденокарцином молочной железы по сравнению с группой стандартного освещения [13]. Следует отметить, что эффект постоянного освещения был пропорционален интенсивности освещения. Постоянное освещение, начатое в возрасте 30 дней, приводило к ускорению развития спонтанных аденокарцином эндометрия у крыс BDF1/Nap [25]. Воздействие постоянного освещения значительно ускоряло возрастные нарушения эстральной функции и существенно усиливало спонтанный канцерогенез у мышей CBA [9].

Воздействие света ночью и канцерогенез, индуцированный химическими агентами

И.К.Хаецкий [8] впервые сообщил о стимулирующем влиянии постоянного освещения на вызванный введением 7,12-диметилбенз(а)антрацена (ДМБА) канцерогенез молочных желез у беспородных крыс. При содержании животных с момента рождения при постоянном или стандартном режимах освещения количество аденокарцином молочных желез у крыс, получивших 20 мг ДМБА внутрь в возрасте 55 дней, составило, соответственно 95% и 60% [44,45]. Применение мелатонина существенно угнетало развитие индуцированных ДМБА опухолей в обеих изучаемых группах [44].

Введение N-нитрозометилмочевины (НММ) крысам, содержащимся при стандартном режиме освещения, сопровождалось развитием аденокарцином молочных желез у 55% крыс. Воздействие постоянного освещения значительно увеличивало количество аденокарцином молочных желез и уменьшало латентный период развития этих карцином. У крыс, находящихся в условиях постоянного освещения, отмечался ночной подъем уровня пролактина и уменьшался уровень мелатонина в сыворотке крови по сравнению с аналогичными показателями, определяемыми у крыс, содержащихся в условиях стандартного освещения [3]. Эти данные согласуются с другими наблюдениями относительно стимулирующего эффекта постоянного освещения на канцерогенез молочных желез, индуцированный ДМБА или НММ (таблица).

Самкам крыс линии Sprague-Dawley вводили однократно ДМБА (20 мг) в возрасте 55 дней и после этого размещали в помещениях со стандартным или постоянным режимом освещения [22]. Животные, помещенные в условия постоянного освещения, показали значительно более высокие темпы роста опухоли, чем животные, находящиеся в чередующемся фотоперио-

де. Ночная экскреция с мочой метаболита мелатонина 6-сульфатмелатонина при постоянном режиме освещения была значительно уменьшена по сравнению с аналогичным показателем у крыс группы контроля.

Нарушение циркадных ритмов организма при помощи постоянного воздействия света оказывало стимулирующий эффект на канцерогенез в печени, индуцируемый N-нитрозодиэтиламино (НДЭА) у крыс [78]. Постоянное освещение оказывало стимулирующее влияние также на трансплацентарный канцерогенез, индуцируемый N-нитрозозтилмочевинной (НЭМ) [16]. А.В. Панченко [7] наблюдал существенное увеличение количества аденокарцином в восходящем и нисходящем отделах толстой кишки при введении 1,2-диметилгидразина (ДМГ) крысам в условиях постоянного освещения по сравнению с количеством аналогичных опухолей у крыс, содержащихся в условиях стандартного освещения и также получивших инъекции ДМГ.

Таким образом, постоянное освещение обладает активирующим влиянием на развитие химически индуцированного канцерогенеза у грызунов (таблица).

Свет ночью и рост перевиваемых опухолей

Воздействие постоянного освещения (300 лк или 0,2 лк) уменьшало ночной пик уровня мелатонина и увеличивало темп роста перевиваемой гепатомы 7288СТС у крыс [38]. Если темнота в ночное время прерывалась включением белого света в 300 лк, крысы с трансплантированными клетками рака молочной железы человека (линия MCF-7) имели более низкую ночную концентрацию мелатонина в сыворотке крови, и карцинома у них развивалась быстрее, чем у крыс, находящихся в условиях нормального чередования света и темноты [17]. Постоянное освещение стимулировало рост перевиваемой карциномы Эрлиха у мышей [12]. Чередование каждые 3 дня фотопериодов 14 ч свет : 10 ч темнота и, наоборот, 10 ч темнота : 14 ч свет у мышей с привитой карциномой Эрлиха или саркомой-180 сопровождалось сокращением времени выживания, ускорением роста опухоли и угнетением иммунной системы по сравнению с аналогичными параметрами у животных, содержащихся при постоянном фотопериоде 12 ч свет : 12 ч темнота или 14 ч свет : 10 ч темнота [46].

Влияние генетического или хирургического нарушения циркадианного ритма на рост опухоли

Мыши с полной мутацией гена *Per2*, приводящей к нарушению циркадианного ритма, имели повышенную восприимчивость к развитию лимфом после воздействия γ -радиации [32]. Было также показано, что эти мыши более склонны к спонтанному развитию опухолей по сравнению с контрольными животными.

Остеосаркома Глазго (GOS), или панкреатическая аденокарцинома P03, были пересажены интактным самцам мышей линии B6DF1 или самцам мышей с двусторонним электрическим разрушением СХЯ гипо-

Сведения о стимулирующем влиянии постоянного освещения на развитие опухолей у грызунов

Животное	Линия	Канцероген	Развивающиеся опухоли	Авторы (№ № по списку литературы)
Мыши	C3H-A	Спонтанные опухоли	Аденокарцинома молочной железы	[39]
	CBA	Спонтанные опухоли	Аденокарцинома легкого; лейкоз; гепатокарцинома	[9]
	FVB/N	HER-2/neu*	Аденокарцинома молочной железы	[13]
Крысы	Беспородные	Спонтанные опухоли	Аденокарцинома и фиброаденома молочной железы; фиброзные полипы эндометрия	[6]
	BDII/Han	Спонтанные опухоли	Аденокарцинома эндометрия	[25]
	ЛИО	Спонтанные опухоли	Аденокарцинома и фиброаденома молочной железы; фиброзные полипы эндометрия	[4]
	Беспородные	ДМБА	Аденокарцинома молочной железы, гранулезоклеточная опухоль яичников	[8]
	Sprague-Dawley	ДМБА	Аденокарцинома и фиброаденома молочной железы; опухоли яичников	[35]
	Sprague-Dawley	ДМБА	Аденокарцинома молочной железы	[22,44]
	Holtzman	ДМБА	Аденокарцинома молочной железы	[44,45]
	Wistar	НММ	Аденокарцинома молочной железы	[3]
	Wistar	НДЭА	Гепатоцеллюлярная карцинома	[78]
	Wistar	НЭМ трансплацентарно	Опухоли нервной системы, мезенхимальные опухоли почек	[16]
	ЛИО	ДМГ	Аденокарцинома толстой кишки	[7]

* Онкоген HER-2/neu, инкорпорированный в качестве трансгена у мышей FVB/N.

таламуса [29,30]. Рост опухолей был ускорен у мышей с поврежденными СХЯ, по сравнению с ложно оперированными мышами. Разрушение СХЯ являлось главной причиной нарушения циркадианной ритмики кортикоостерона и ритма деления лимфоцитов у этих мышей.

В клинических исследованиях отмечено, что сохраненный 24-часовой ритм активности связан с более длительным выживанием пациентов с метастатическим РТК [54]. Недавно были выявлены нарушения экспрессии трех часовых генов (*PER1*, *PER2*, *PER3*) в большинстве (<95%) клеток рака молочной железы вместе с близлежащими незлокачественными клетками у женщин [20]. Это может привести к нарушению контроля над нормальным циркадным ритмом и, таким образом, способствовать выживанию раковых клеток.

Данные, полученные на крысах и людях, показывают, что опухоли и имеющие опухоль особи могут иметь значительно измененные циркадные ритмы [19, 53, 62, 70]. Мы наблюдали существенное нарушение циркадного ритма мелатонина в сыворотке крови, активности пинеалоцитов и содержания биогенных аминов в СХЯ гипоталамуса и преоптической области у крыс, имеющих рак толстой кишки, вызванный 1,2-диметилгидразином [2].

В настоящее время пока не ясно, уникален ли *mPer2* в качестве «супрессора опухоли» или имеются другие часовые гены, выполняющие подобную противоопухолевую функцию в естественных условиях [62]. Механизм подавления роста опухоли также пока не ясен, но имеется важное наблюдение — раковые ткани

определенно связаны со специальными часовыми генами. Экологические и генетические факторы, которые повреждают системный и/или местный циркадный ритм, могут ставить под угрозу временное регулирование деления клеток [49] и таким образом усиливать рост опухоли [31, 62].

Влияние мелатонина на развитие опухолей у животных и человека

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 [см. обзоры: 10, 76, 79], что свидетельствует о значительной широте спектра антиканцерогенного эффекта мелатонина. Противоопухолевому действию мелатонина *in vitro* и *in vivo* также посвящено большое количество работ [см. 10, 76]. Данные исследований на животных хорошо согласуются с результатами клинических наблюдений. Так, в работе канадских исследователей Е. Mills и соавт. [51] представлены результаты мета-анализа 10 рандомизированных контролируемых исследований эффективности применения мелатонина для лечения онкологических больных с солидными формами опухолей. В общей сложности лечение получили 643 пациента. Применение мелатонина снизило относительный риск смерти в течение 1 года до 0,66,

причем, не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов препарата.

Возможные механизмы ингибирующего воздействия мелатонина на канцерогенез молочной железы интенсивно обсуждаются в последнее время [10, 76, 79]. Установлено, что мелатонин оказывает эффект как на системном, так и на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях. При этом, действие мелатонина препятствует процессам, ведущим к старению и раку. В частности, на системном уровне мелатонин снижает продукцию гормонов, способствующих этим процессам, и стимулирует систему иммунного надзора. Одновременно подавляется продукция свободных радикалов кислорода и стимулируется система антиоксидантной защиты. Мелатонин тормозит пролиферативную активность клеток и повышает уровень апоптоза, препятствуя возникновению и развитию опухолевого процесса. На генетическом уровне он ингибирует эффект мутагенов и кластогенов, а также подавляет экспрессию онкогенов [10, 76, 79].

Заключение

Представленные в обзоре данные свидетельствуют о важной роли шишковидной железы в развитии рака. Угнетение функции эпифиза при использовании постоянного режима освещения стимулирует канцерогенез. Эпидемиологические наблюдения относительно увеличения риска развития РМЖ и РТК у рабочих ночных смен соответствуют результатам экспериментов на грызунах. Применение эпифизарного гормона мелатонина угнетает канцерогенез у животных, находящихся в условиях как обычного режима освещения, так и при постоянном освещении.

Работа поддержана грантом НШ-5054.2006.4 Президента Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

- Анисимов В.Н., Батурин Д.А., Айламазян Э.К. Эпифиз, свет и рак молочной железы // *Вопр. онкол.*—2002.—Т. 48.—С. 524–535.
- Анисимов В.Н., Забежинский М.А., Попович И.Г. Мелатонин угнетает канцерогенез толстой кишки, индуцируемый 1,2-диметилгидразином у крыс: эффекты и возможные механизмы // *Вопр. онкол.*—2000.—Т. 46, № 2.—С. 136–148.
- 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-нитрозометилмоchauвиной у самок крыс // *Вопр. онкол.*—1993.—Т. 39, № 1.—С. 52–60.
- Виноградова И.А., Шевченко А.И. Влияние светового режима на показатели биологического возраста и возрастную патологию // *Мед. акад. журн.*—2005.—Т. 3.—Прилож. 7.—С. 18–20.
- Илюха В.А., Виноградова И.А., Федорова А.С., Вельб А.Н. Влияние световых режимов, гормонов эпифиза и возраста на антиоксидантную систему крыс // *Мед. акад. журн.*—2005.—Т. 3.—Прилож. 7.—С. 18–20.
- Лазарев Н.И., Ирд Е.А., Смирнова И.О. Экспериментальные модели эндокринных гинекологических заболеваний.—М.: Медицина, 1976.—175 с.
- Панченко А.В. Канцерогенез толстой кишки в условиях различного режима освещения у крыс // *Мед. акад. журн.*—2005.—Т. 3.—Прилож. 7.—С. 32–33.
- Хаецкий И.К. Влияние гипоталамо-гипофизарных нарушений, вызываемых постоянным освещением, на развитие индуцированных опухолей молочных желез у крыс // *Вопросы экспериментальной онкологии*, вып. 1.—Киев: Здоров'я, 1965.—С. 87–93.
- 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.
- Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A. et al. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen // *Biochim. Biophys. Acta.*—2006.—Vol. 1757.—P. 573–599.
- Anisimov V.N., Ukraintseva S.V., Yashin A.I. Cancer in rodents: does it tell us about cancer in humans? // *Nat. Rev. Cancer.*—2005.—Vol. 5.—P. 807–819.
- Bartsch C., Bartsch H. The anti-tumor activity of pineal melatonin and cancer enhancing life styles in industrial societies // *Cancer Causes Control.*—2006.—Vol. 17.—P. 559–571.
- 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.
- Baydas G., Ercel E., Canatan H. et al. Effect of melatonin on oxidative status of rat brain, liver and kidney tissues under constant light exposure // *Cell Biochem. Funct.*—2001.—Vol. 19.—P. 37–41.
- 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.
- 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.
- 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.
- Brainard G.C., Hanifin J.P. Photons, clocks, and consciousness // *J. Biol. Rhythms.*—2005.—Vol. 20.—P. 314–325.
- Canaple L., Kakizawa T., Laudet V. The days and nights of cancer cells // *Cancer Res.*—2003.—Vol. 63.—P. 7545–7552.
- Chen S.T., Choo K.B., Hou M.F. et al. Deregulated expression of the PER1, PER2 and PER3 genes in breast cancers // *Carcinogenesis.*—2005.—Vol. 26.—P. 1241–1246.
- Chung F.F., Yao C.C., Wan G.H. The associations between menstrual function and life style/working conditions

- among nurses in Taiwan // *J. Occup. Health.*—2005.—Vol. 47.—P. 149–156.
22. 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.
 23. Davis S., Mirck D.K. Circadian disruption, shift work and the risk of cancer: a summary of the evidence and studies in Seattle // *Cancer Causes Control.*—2006.—Vol. 17.—P. 539–545.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Di Lorenzo L., De Pergola G., Zocchetti C. et al. Effect of shift work on body mass index: results of a study performed in 319 glucose-tolerant men working in a Southern Italian industry // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*—2003.—Vol. 27.—P. 1353–1358.
 27. Dilman V.M. *Development, Aging and Disease: A New Rationale for an Intervention Strategy.*—Chur (Switzerland): Harwood Acad. Publ.—1994.—387 p.
 28. 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.
 29. Filipski E., Innominato P.F., Wu M.W. 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.
 30. Filipski E., King V.M., Li X.M. et al. Disruption of circadian coordination accelerates malignant growth in mice // *Pathol. Biol.*—2003.—Vol. 51.—P. 216–219.
 31. Fu L., Lee C.C. The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor // *Nature Rev. Cancer.*—2003.—Vol. 3.—P. 350–361.
 32. 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.
 33. 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.
 34. Ha M., Park J. Shiftwork and metabolic risk factors of cardiovascular disease // *J. Occup. Health.*—2005.—Vol. 47.—P. 89–95.
 35. Hamilton T., Sneddon A. Environmental light and DMBA-induced rat mammary tumours // *Brit. J. Surg.*—1968.—Vol. 55.—P. 71–76.
 36. Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night // *Ann Epidemiology.*—2001.—Vol. 12.—P. 74–77.
 37. Hansen J. Risk of breast cancer after night- and shift work: current evidence and ongoing studies in Denmark // *Cancer Causes Control.*—2006.—Vol. 17.—P. 531–537.
 38. Jasser S.A., Blask D.E., Brainard G.C. Light during darkness and cancer: relationships in circadian photoreception and tumor biology // *Cancer Causes Control.*—2006.—Vol. 17.—P. 515–523.
 39. Jochle W. Trends in photophysiological concepts // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*—1964.—Vol. 117.—P. 88–104.
 40. Knutsson A. Health disorders of shift workers // *Occupat. Med.*—2003.—Vol. 53.—P. 103–108.
 41. Knutsson A., Boggild H. Shiftwork, risk factors and cardiovascular disease: review of disease mechanisms // *Rev. Environ. Health.*—2000.—Vol. 15.—P. 359–372.
 42. Kojo K., Pukkala E., Auvinen A. Breast cancer risk among Finnish cabin attendants: a nested case-control study // *Occup. Environ. Med.*—2005.—Vol. 62.—P. 488–493.
 43. Korf H.W., Von Gall C., Stehle J. The circadian system and melatonin: lessons from rats and mice // *Chronobiol. Int.*—2003.—Vol. 20.—P. 697–710.
 44. Kothari L. Effect of melatonin on the mammary gland morphology, DNA synthesis, hormone profiles and incidence of mammary cancer in rats // *The Pineal Gland and Cancer* / Gupta D., Attanasio A., Reiter R.J. (Eds.).—London: Brain Research Promotion, 1988.—P. 210–219.
 45. Kothari L., Shah P.N., Mhatre M.C. Effect of continuous light on the incidence of 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene induced mammary tumors in female Holtzman rats // *Cancer Lett.*—1982.—Vol. 16.—P. 313–317.
 46. Li J.C., Xu F. Influence of light-dark shifting on immune system, tumor growth and life span of rats, mice and fruit flies as well as on the counteraction of melatonin // *Biol. Signals.*—1997.—Vol. 6.—P. 77–89.
 47. Lie J.-A.S., Roessink J., Kjaerheim K. Breast cancer and night work among Norwegian nurses // *Cancer Causes Control.*—2006.—Vol. 17.—P. 39–44.
 48. Lin M.C., Kripke D.F., Parry B.L., Berga S.L. Night light alters menstrual cycles // *Psychiatry Res.*—1990.—Vol. 33.—P. 135–138.
 49. Matsuo T., Yamaguchi S., Mitsui S. et al. Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division in vivo // *Science.*—2003.—Vol. 302.—P. 255–259.
 50. Megdal S.P., Kroenke C.H., Laden F. et al. Night work and breast cancer risk: a systemic review and meta-analysis // *Europ. J. Cancer.*—2005.—Vol. 41.—P. 2023–2032.
 51. Mills E., Wu P., Seely D., Guyatt G. Melatonin in the treatment of cancer: a systemic review of randomized controlled trials and meta-analysis // *J. Pineal Res.*—2005.—Vol. 39.—P. 360–366.
 52. Monk T.H. *Shift work* // *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 2nd ed. / Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. (Eds.).—Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000.—P. 471–476.
 53. Mormont M.C., Levi F. Circadian-system alterations during cancer processes: a review // *Int. J. Cancer.*—1997.—Vol. 70.—P. 241–247.
 54. Mormont M.C., Waterhouse J., Bleuzen P. et al. Marked 24-h rest/activity rhythms are associated with better quality of life, better response, and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status // *Clin. Cancer Res.*—2000.—Vol. 6.—P. 3038–3045.
 55. Panda S., Nayak S.K., Campo B. et al. Illumination of the melanopsin signaling pathway // *Science.*—2005.—Vol. 307.—P. 600–604.

56. Parkin D.M., Bray F.I., Deseva S.S. Cancer burden in the year 2000. The global picture // *Europ. J. Cancer.*—2001.—Vol. 37.—P. S4–S66.
57. Pauley S.M. Lighting for the human circadian clock: recent research indicates that lighting has become a public health issue // *Medical Hypotheses.*—2004.—Vol. 63.—P. 588–596.
58. Prata Lima M.F., Baracat E.C., Simones M.J. Effects of melatonin on the ovarian response to pinealectomy or continuous light in female rats: similarity with polycystic ovary syndrome // *Brazil. J. Med. Biol. Res.*—2004.—Vol. 37.—P.987–995.
59. Pukkala E., Aspholm R., Auvinen A. et al. Incidence of cancer among Nordic airline pilots over five decades: occupational cohort study // *BMJ.*—2002.—Vol. 325.—P. 567–571.
60. Pukkala E., Auvinen H., Wahlberg G. Incidence of cancer among Finnish airline cabin attendants, 1967–1992 // *Brit. Med. J.*—1995.—Vol. 311.—P. 649–652.
61. Rafnsson V., Tulinius H., Jonasson J., Hrafnkelsson J. Risk of breast cancer in female flight attendants: a population-based study (Iceland) // *Cancer Causes Control.*—2001.—Vol. 12.—P. 95–101.
62. Reddy A.K., Wong G.K.Y., O'Neill J. et al. Circadian clocks: neural and peripheral pacemakers that impact upon the cell division cycle // *Mutat. Res.*—2005.—Vol. 574.—P. 76–91.
63. Reppert S.M., Weaver D.R. Coordination of circadian timing in mammals // *Nature.*—2002.—Vol. 418.—P. 935–941.
64. Reynolds P., Cone J., Layefsky M. et al. Cancer incidence in California flight attendants (United States) // *Cancer Causes Control.*—2002.—Vol. 13.—P. 317–324.
65. Schernhammer E.S., Hankinson S.E. Urinary melatonin levels and breast cancer risk // *J. Natl. Cancer Inst.*—2005.—Vol. 97.—P. 1084–1087.
66. 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.
67. Schernhammer E.S., Laden F., Speizer F.E. et al. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the Nurses' Health Study // *J. Natl. Cancer Inst.*—2003.—Vol. 95.—P. 825–828.
68. Schernhammer E.S., Rosner B., Willett W.C. et al. Epidemiology of urinary melatonin in women and its relation to other hormones and night work // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*—2004.—Vol. 13.—P. 936–943.
69. Schernhammer E.S., Schulmeister K. Melatonin and cancer risk: does light at night compromise physiologic cancer protection by lowering serum melatonin levels? // *Brit. J. Cancer.*—2004.—Vol. 90.—P. 941–943.
70. Shephton S., Spiegel D. Circadian disruption in cancer: a neuroendocrine-immune pathway from stress to disease? // *Brain Behav. Immun.*—2003.—Vol. 17.—P. 321–328.
71. Steenland K., Fine L. Shift work, shift change, and risk of death from heart disease at work // *Amer. J. Industr. Med.*—1996.—Vol. 29.—P. 278–281.
72. Stevens R.G. Artificial lighting in the industrialized world: circadian disruption and breast cancer // *Cancer Causes Control.*—2006.—Vol. 17.—P. 501–507.
73. Stevens R.G., Rea M.S. Light in the built environment: potential role of circadian disruption in endocrine disruption and breast cancer // *Cancer Causes Control.*—2001.—Vol. 12.—P. 279–287.
74. Taylor P.J., Pocock S.J. Mortality of shift and day workers 1956–68 // *Brit. J. Industr. Med.* 1972.—Vol. 29.—P. 201–207.
75. Tenkane L., Sjoblom T., Kalino T. et al. Shift work, occupation and coronary heart disease over a 6-years of follow up in the Helsinki Heart Study // *Scand. J. Work Environ. Health.*—1997.—Vol. 23.—P. 257–265.
76. *The Pineal Gland and Cancer* / Bartsch C., Bartsch H., Blask D. et al., eds.—Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2001.—578 p.
77. Tynes T., Hannevik M., Andersen A. et al. Incidence of breast cancer in Norwegian female radio and telegraph operators // *Cancer Causes Control.*—1996.—Vol. 7.—P. 197–204.
78. 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.*—1999.—Vol. 64.—P. 2523–2534.
79. Vijayalaxmi, Thomas C.R., Reiter R.J., Herman T.S. Melatonin: from basic research to cancer treatment clinics // *J. Clin. Oncol.*—2002.—Vol. 20.—P. 2575–2601.
80. Wise P.M., Gerhold L.M., Cashion A.B. Neuroendocrine modulation of menopause: evolution of our thinking // *Hormones, Age and Cancer* / Berstein L.M. (Ed).—St.Petersburg: Nauka, 2005.—P. 94–111.
81. Zhu Y., Brown H.N., Zhang Y. et al. Period3 structural variation: a circadian biomarker associated with breast cancer in young women // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*—2005.—Vol. 14.—P. 268–270.

Поступила в редакцию 25.05.2006 г.