

На правах рукописи

ЛОТОШ
Татьяна Анатольевна

**ВЛИЯНИЕ ПОСТОЯННОГО ОСВЕЩЕНИЯ
НА ПОКАЗАТЕЛИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА,
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ
И СПОНТАННЫЙ ОНКОГЕНЕЗ У КРЫС**

14.01.30 - геронтология и гериатрия

Автореферат
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук



005045871

14 ИЮН 2012

Санкт-Петербург – 2012

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Петрозаводский государственный университет» (ПетрГУ)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент
Виноградова Ирина Анатольевна

Официальные оппоненты:

Евсюкова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Федерального агентства по образованию РФ (ГБОУ ВПО СПбГУ ФАО РФ), профессор кафедры госпитальной терапии медицинского факультета.

Соллертинская Татьяна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им И.М. Сеченова РАН Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны (ФГБУН ИЭФиБ РАН), ведущий научный сотрудник.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. Павлова МЗ и СР РФ)

Защита состоится «25» июня 2012 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 601.001.01 при Санкт-Петербургском Институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН по адресу 197110, г. Санкт-Петербург, просп. Динамо, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-Петербургского Института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Автореферат разослан «24»мая 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор биологических наук, профессор

Л.С. Козина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Воздействие на человека света в ночное время (световое загрязнение) является частью современного образа жизни и рассматривается как один из ведущих экологических факторов преждевременного старения организма [Виноградова И.А. и др., 2007; Анисимов В.Н., 2008; Anisimov V.N., 2006]. Искусственное увеличение продолжительности светового дня неизбежно влияет на образ жизни человека в любом возрасте. Трудоспособное население часть своей жизни проводит в условиях круглосуточного освещения, что может быть связано с работой в ночное время или с ночным «отдыхом». Исследования свидетельствуют о повышенном риске развития рака молочной железы (МЖ) у стюардесс, операторов радио и телеграфа, работающих в ночную смену, и о сниженном риске у первично слепых женщин [Губина-Вакулик Г.И. и др., 2007; Davis S. et al., 2001; Schernhammer E.S. et al., 2004; Hansen J., 2006; IARC, 2010]. Избыточное освещение ночью сокращает длительность менструального цикла, снижает уровень мелатонина (МТ) и повышает уровень эстрогенов в крови у медицинских сестер, работающих в ночную смену [Анисимов В.Н. и др., 2008; Davis S. et al., 2001; Chung F.F. et al., 2005].

Эпифиз вместе с супрахиазматическими ядрами (СХЯ) гипоталамуса входит в систему биологических часов организма, играющих ключевую роль в механизмах старения [Арушанян Э.Б., 2005; Борисенков М.Ф. и др., 2006; Мендель В.Э., Мендель О.И., 2010; Markus R.P., et al., 2007]. Согласно гипотезе «циркадианной деструкции», воздействие света в ночные часы нарушает эндогенный суточный ритм, подавляет ночную секрецию гормона эпифиза – МТ, что приводит к снижению его концентрации в крови и ускорению процессов старения [Анисимов В.Н., 2008; Пайзуллаева З.К. и др., 2010; Stevens R.G., 2006]. Установлено, что одной из причин синдрома внезапной смерти новорожденных служит изменение ритмики продукции МТ [Комаров Ф.И. и др., 2005]. При гиперфункции функции эпифиза в детском возрасте наблюдается преждевременное половое созревание [Коркушко О.В. и др., 2006]. У взрослых людей при наличии опухоли железы эпифизэктомия изменяет ритм водно-солевого обмена и артериального давления [Анисимов В.Н., 2008].

В экспериментальных исследованиях воздействие постоянным светом на молодых крыс приводит к нарушению эстрального цикла, гиперпластическим процессам в МЖ и матке; снижению толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину; накоплению висцерального жира и развитию метаболического синдрома [Анисимов В.Н., Виноградова И.А., 2008; Filipski E. et al., 2005; Vinogradova I.A. et al., 2009]. Эпифизэктомия в раннем возрасте у крыс ведет к ускорению полового созревания и росту тела, а также к уменьшению продолжительности жизни и развитию канцерогенеза [Malm O.J. et al., 1959; Deerberg F. et al., 1997]. Содержание животных с периода полового созревания при постоянном освещении стимулирует рост спонтанных и индуцированных опухолей, в то время как, световая депривация – тормозит онкогенез [Anisimov V.N. et al. 2004; Baturin D.A. et al., 2001; Cos S. et al., 2006]. Световое воздействие на самок в период, предшествующий беременности, приводит к отклонениям в фи-

зическом развитии, в развитии надпочечников, гонад и мозга у потомства [Рыжавский Б.Я. и др., 2009]. В литературе имеются сведения о том, что пинеальная железа в определенные возрастные периоды способна тормозить или активировать внутреннюю «программу» старения организма. В этих работах отмечено значительное удлинение продолжительности жизни мышей и поддержание их гомеостаза на уровне 5-месячных животных при выполнении эпифизэктомии в 14-месячном возрасте. Авторы считают, что именно в этом возрасте пинеальная железа запускает «программу» старения [Pierpaoli W., Bulian D., 2001; 2005].

Таким образом, в настоящее время остается невыясненным вопрос о влиянии гипофункции эпифиза на разных этапах онтогенеза на основные физиологические функции организма, параметры биологического возраста и развитие возрастной патологии. Изучение влияния постоянного освещения, приводящего к нарушению работы пинеальной железы является не только актуальным, но имеет практическую значимость.

Цель исследования

Целью диссертационного исследования явилось комплексное сравнительное изучение влияния постоянного освещения в зависимости от сроков начала воздействия (с одномесечного и с четырнадцатимесячного возраста) на показатели биологического возраста, развитие возрастной патологии и продолжительность жизни у самцов и самок крыс.

Задачи исследования

В соответствии с указанной целью были сформулированы и последовательно решены следующие задачи:

1. Оценить влияние постоянного освещения с одномесечного возраста на биомаркеры старения, возрастную патологию и продолжительность жизни у самцов и самок крыс.
2. Оценить влияние постоянного освещения с возраста 14 месяцев на биомаркеры старения, возрастную патологию и продолжительность жизни у самцов и самок крыс.
3. Сравнить возрастные изменения показателей биологического возраста, темпы развития возрастной патологии и продолжительность жизни в зависимости от начала воздействия постоянного освещения по сравнению со стандартным режимом дня и ночи.

Научная новизна исследования

Впервые изучено влияние постоянного освещения в зависимости от сроков начала воздействия на показатели биологического возраста (потребление корма и воды; масса тела; диурез; функциональные периоды роста; биохимические параметры мочи; ферментативный и неферментативный компоненты антиоксидантной системы), развитие возрастной патологии и продолжительность жизни.

Установлено, что длительное угнетение функции эпифиза постоянным освещением с периода полового созревания нарушает гомеостаз, ускоряет процесс старения организма и развитие возрастной патологии, сокращает продолжительность жизни и стимулирует онкогенез у крыс.

Впервые получены экспериментальные данные о замедлении процесса старения организма, приводящее к уменьшению развития возрастной патологии и увеличению продолжительности жизни, у особей обоего пола при воздействии постоянного освещения с начала периода регрессивного роста.

Научно-практическая значимость

Полученные данные дополняют имеющиеся сведения о механизмах старения и о функционировании пинеальной железы в возрастном аспекте при изменении световых условий окружающей среды. Результаты исследования о влиянии постоянного освещения в различные возрастные периоды на старение, показатели гомеостаза и продолжительность жизни могут быть использованы для экстраполяции полученных данных на человека, поскольку разработанная методика комплексной оценки показателей гомеостаза и старения является вполне оптимальной и адекватной. Внедрение в практику полученных результатов данного экспериментального исследования требует дальнейшей клинической проработки для оценки индивидуального риска развития возрастной патологии с учетом возраста и начала воздействия постоянного освещения. Это необходимо учитывать при идентификации факторов ускоренного старения, что будет способствовать развитию индивидуальной и профилактической направленности при составлении методических рекомендаций для населения. Сравнительный анализ влияния постоянного освещения в возрастном аспекте, поиск путей оценки реального вклада постоянного освещения в процесс старения организма связан с перспективой развития персонифицированной предиктивной медицины.

Положения, выносимые на защиту

1. На разных этапах постнатального онтогенеза постоянное освещение может оказывать разнонаправленное (как негативное, так и позитивное) воздействие на организм лабораторных животных.
2. Постоянное освещение с однемесячного возраста сопровождается ускоренным старением организма, развитием возрастной патологии и сокращением продолжительности жизни у самцов и самок крыс.
3. Содержание самцов и самок крыс в условиях постоянного освещения, начиная с 14 месячного возраста, замедляет процессы старения организма, тормозит развитие возрастной патологии и увеличивает продолжительность жизни.

Личный вклад автора

Автором выполнено планирование диссертации, выбор и обоснование методик исследования, сбор, обработка интерпретация данных, подготовка выводов и рекомендаций, а также выполнен анализ материала, представленного в работе, с применением современных методов статистической обработки, обсуждение полученных результатов исследования и написание диссертации. Ряд исследований проведены на базе лаборатории экологической физиологии животных Института биологии Карельского научного центра РАН.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 28 печатных работ, из них 6 статей, 3 из которых – в журналах, включенных в Перечень ВАК Минобрнауки РФ, 22 – в виде тезисов докладов. Все результаты и положения диссертационного исследования полностью отражены в публикациях.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 2007–2009 №07-04-00546 «Влияние возраста на динамику адаптационных изменений активности ферментов к различным световым режимам и их фармакологическая коррекция», а также в рамках конкурса им. академика В.В. Фролькиса Научного медицинского общества геронтологов и гериатров Украины и Института геронтологии НАМН Украины для молодых ученых, работающих в области исследований роли процессов регуляции на всех уровнях жизнедеятельности организма в механизмах старения (2011).

Апробация

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на IV, V научно-практических конференциях Северо-западного федерального округа в рамках Северного социально-экологического конгресса «Проблемы геронтологии и гериатрии» и «Геронтология: от кардиологии к социально-экономическим аспектам» (Сыктывкар, 2008, 2011); XI, XV Всероссийских конференциях молодых ученых «Фундаментальная наука и клиническая медицина» (Санкт-Петербург, 2008, 2012); IV–VII научно-практических геронтологических конференциях с международным участием, посвященных памяти Э.С. Пушкиной «Пушковские чтения» (Санкт-Петербург, 2008–2011); IX научной конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы геронтологии и гериатрии», посвященной памяти академика В.В. Фролькиса (Киев, 2009); Межрегиональной научно-практической конференции «Медицинские проблемы пожилых» (Йошкар-Ола, 2009); Всероссийской научной конференции «Гуманитарные науки в регионах России», посвященные 15-летию РГНФ (Петрозаводск, 2009); V Национальном конгрессе геронтологов и гериатров Украины (Киев, 2010); XXI Съезде физиологического общества им. И.П. Павлова (Калуга, 2010); научной конференции «Проблемы биомедицинской науки третьего тысячелетия» (Санкт-Петербург, 2010); Международной конференции «Биоантиоксидант» (Москва, 2010); XVIII, XIX Российских национальных конгрессах «Человек и лекарство» (Москва, 2011, 2012); Российской научно-практической конференции с международным участием «Физическая культура, спорт, здоровье и долголетие» (Ростов-на-Дону, 2011); III Съезде физиологов СНГ «Физиология и здоровье человека» (Ялта, 2011); Всероссийской научно-практической конференции «Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А. Строева» (Рязань, 2012).

Связь с планом НИР

Тема диссертации является составной частью научно-исследовательской работы федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Петрозаводский государственный университет».

Структура и объем диссертационной работы

Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов), выводов и списка литературы. Объем работы составляет 160 страниц. Список литературы содержит 279 источников, в том числе 125 отечественных и 154 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 19 таблицами и 25 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В работе использовано 410 самцов и самок крыс, собственной разводки, первоначально полученных из НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Работа выполнена с соблюдением международных принципов Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным (2000), принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского Сообщества (86/609/ЕС), «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Биоэтических правил проведения исследований на человеке и животных» [Белоусов Ю.Б., 2005].

В опытах на крысах было изучено влияние постоянного освещения в различные возрастные периоды на показатели биологического возраста, продолжительность жизни и частоту спонтанных опухолей. Исследование проводили до естественной гибели животных. Для измерения освещенности помещений, в которых содержали животных, использовали люксметр «Ф-107» (Россия).

В одномесячном возрасте всех крыс рандомизировано разделили на 2 группы. Первая группа крыс (159 самцов и 123 самки) находилась в условиях стандартного фиксированного режима освещения (LD). Люминесцентные лампы (освещенность 750 лк на уровне клеток на 1 м² площади) освещали помещение в течение 12 дневных часов, на ночь (12 часов) свет отключали. Окна в помещении отсутствовали. Свет включали в 7 часов утра и выключали в 19 часов вечера. Вторую группу крыс (62 самца и 66 самок) с одномесячного возраста содержали при круглосуточном постоянном освещении (LL-1) люминесцентными лампами (750 лк на 1 м² площади на уровне клеток). В 14 месяцев крыс первой группы рандомизировано разделили на 2 подгруппы (самцы и самки). Крысы первой подгруппы (69 самцов и 52 самки) оставались в условиях стандартного фиксированного режима освещения. Крысы второй подгруппы (90 самцов и 71 самка) перевели в условия постоянного освещения люминесцентными лампами (750 лк на 1 м² площади на уровне клеток; LL-14).

Ежемесячно исследовали различные показатели гомеостаза и старения, включавшие массу тела, поглощение корма (из расчета массы съеденного корма в граммах на одну крысу) и воды, суточный диурез, общий анализ мочи с помощью тест-полосок «Multistix 10 SG» (фирма «Байер», США), прижизненную заболеваемость. Для расчета функциональных периодов развития крыс-самцов использовали методы, предложенные И.И. Шмальгаузен (1935) и S. Brody (1945) [Махинько В.И., Никитин В.Н., 1977].

В возрасте 6, 12, 18 и 24 месяца у 10 крыс из каждой подгруппы отбирали образцы тканей для последующего биохимического и морфологического исследования. Проводили измерение интенсивности антиоксидантных ферментов в

тканях печени, почек, сердца, скелетных мышц, легких и селезенки; содержания токоферола в тканях печени, почек, сердца; содержания ретинола в тканях печени и почек. Активность супероксиддисмутазы (СОД) исследовали модифицированным адrenoхромным методом Weisiger R.A., Fridovich I. (1973); активность каталазы по количеству разложенной перекиси водорода – спектрофотометрическим методом по Bears R.F., Sizes I.N. (1952); концентрацию жирорастворимых витаминов А и Е определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [Скурихин В.Н., Двинская Л.М., 1989]. Исследования осуществлялись на базе лаборатории экологической физиологии животных Института биологии Карельского научного центра РАН.

Всех забиваемых или павших по ходу опыта животные подвергали вскрытию. Основные внутренние органы исследовали микроскопически. Новообразования классифицировали согласно рекомендациям Международного агентства по изучению рака (МАИР) [Turusov V.S., Mohr U., 1990] и оценивали как «фатальные» (то есть послужившие непосредственной причиной гибели животных) или как «случайные» (в случаях, когда животное погибло от других причин) [Gart J.J., Krewski D., Lee P.N. et al., 1986]. При анализе канцерогенеза у крыс определяли количество крыс с опухолями, в том числе злокачественными, частоту новообразований различных локализаций, множественность опухолей на одну крысу, время обнаружения 1-й опухоли. Исследовали динамику гибели животных, среднюю продолжительность жизни всех и последних 10% максимально проживших крыс, а так же максимальную продолжительность жизни.

Полученные в экспериментах результаты подвергали статистической обработке [Зайцев В.М. и др., 2006]. Анализ данных проводили в среде статистической программы EXCEL общепринятыми методами вариационной статистики. Достоверность результатов оценивали по непараметрическому U-критерию Уилксона-Манна-Уитни, t-критерию Стьюдента и методом χ^2 , а также P-value, рекомендованного МАИР.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основной задачей настоящего исследования явилось изучение влияния постоянного режима освещения на показатели биологического возраста, гомеостаза, возрастную патологию, развитие спонтанных новообразований и продолжительность жизни на разных этапах постнатального развития. Стоит отметить, что обнаруженные в ходе эксперимента данные указывают на неблагоприятное воздействие избыточного освещения в течение длительного времени на молодой организм, тогда как, нахождение крыс в условиях постоянного освещения, начиная с 14 месячного возраста, способствует замедлению темпов старения и существенному увеличению продолжительности жизни. Обобщенные результаты влияния постоянного освещения в различные возрастные периоды на организм лабораторных животных представлены в таблице 1.

У крыс, находящихся в режиме LL-1, отмечали снижение прироста массы тела и повышение потребления корма; чаще диагностировали такие заболева-

ния, как пневмония, кератит, конъюнктивит, катаракта, инфекции ЖКТ и мочевыделительной системы, ринит, отит. Следует отметить, что максимальное значение количества заболеваний, приходящихся на 1 крысу, наблюдали в режиме LL-1 (2,7 и 2,9 у самцов и самок, соответственно). У самцов наблюдали уменьшение фазы прогрессивного и стабильного роста; ранее наступление предстарческого и старческого периодов (рис. 1); появление глюкозы, лейкоцитов, эритроцитов, кетонов, нитритов и билирубина в моче. Особи в режиме LL-1 имели наибольший диурез в 15-месячном возрасте, максимальное потребление воды было зарегистрировано в 12 месяцев, начало фазы регрессивного роста наблюдали в 13-месячном возрасте, что свидетельствует о не совпадении константы объемного роста крыс с функциональными показателями в этом режиме. Более низкие показатели диуреза у самцов в режиме LL-1 на протяжении всего исследования, появление инфекций мочевыделительной системы и патологических сдвигов в общем анализе мочи указывало на более раннее возникновение нарушений водно-солевого, углеводного и липидного обменов по сравнению с особями в контрольной группе.

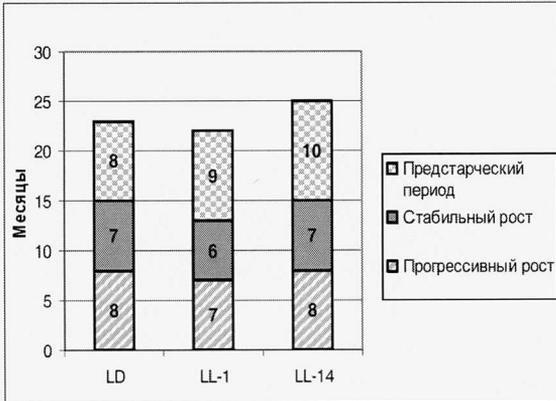


Рис.1. Влияние различных световых режимов на функциональные периоды роста самцов крыс.

Примечания. Стандартное освещение (LD), постоянное освещение с одномесячного возраста (LL-1), постоянное освещение с 14-месячного возраста (LL-14).

Скорее всего, это связано со стрессовым воздействием света, приводящим к дезорганизации циркадной ритмичности у крыс и изменениям гомеостаза и функции почек [Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., 2006]. Снижение функциональной активности эпифиза под влиянием постоянного освещения с одномесячного возраста сказывалось на уровне активности АОФ и приводило к рассогласованию в работе ферментов в исследуемых органах. В самих почках отмечено снижение антиоксидантной защиты, что указывало на более выраженное развитие процессов старения в органе. По данным литературы, почки являются чувствительным к действию серотонина (СТ) органом, так как даже минималь-

ные дозы СТ вызывают антидиуретический эффект, а продолжительное введение его вызывает у животных появление некрозов в почках [Анисимов В.Н., 2008].

Животные, находящиеся в условиях LL-1 уже в возрасте 3 месяцев весили несколько больше, чем крысы контрольной группы, а прирост массы тела в этой группе был наименьшим (рис. 2), что согласуется с работами других исследователей [Клочков Д.В., Беляев Д.К., 1977]. Эти результаты подтверждают возможность существования положительной корреляции между возрастным уровнем разности веса и продолжительностью жизни [Miller R.A. et al., 2002].

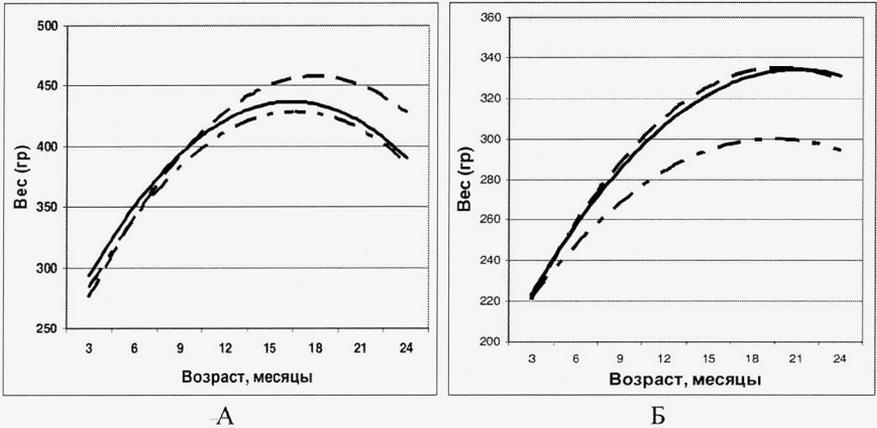


Рис. 2. Динамика веса тела самцов (А) и самок крыс (Б) в постоянном режиме освещения в различные возрастные периоды (линии Тренда).

Примечание. Сплошная линия – стандартное освещение (LD), пунктирная линия – постоянное освещение с одномесячного возраста (LL-1), прерывистая линия – постоянное освещение с 14-месячного возраста (LL-14)

У самцов наблюдалось повышение количества потребляемого корма в предстарческом возрасте, кроме того были выявлены нарушения обмена в виде абдоминального ожирения и выраженной глюкозурии. Имеются данные, свидетельствующие о положительной корреляции между повышенной массой тела и развитием новообразований [Weindruch R., Walford R., 1988], и наши результаты находятся в определенном соответствии с этими наблюдениями. В условиях LL-1 происходило снижение иммунной защиты организма, на что указывает на подверженность крыс воспалительным заболеваниям.

Суммарная оценка влияния постоянного режима освещения на биомаркеры старения, возрастную патологию, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у самцов и самок крыс в процессе онтогенеза

Показатели	Пол	Световые режимы	
		LL-14	LL-1
1	2	3	4
Масса тела	самцы	↑	=
	самки	=	↓
Прирост массы тела	самцы	↑	↓
	самки	↑	↓
Прогрессивный рост	самцы	0	↓
Стабильный рост	самцы	0	↓
Предстарческий период	самцы	↓	↑
Наступление старческого периода	самцы	↓	↑
Потребление корма	самцы	↑	↑
	самки	=	=
Потребление воды	самцы	↑	=
Диурез	самцы	↑	↓
Биохимические показатели мочи			
Глюкоза	самцы	нет	↑
Время появления			раньше*
Белок	самцы	↓	↑
Время появления		позже*	=
Лейкоциты	самцы	↓	↑
Время появления		позже*	раньше*
Кетоны	самцы	↓	↑
Время появления		позже*	раньше*
Эритроциты	самцы	↓	↑
Время появления		позже*	раньше*
Уробилиноген	самцы	↓	=
Время появления		=	=
Билирубин	самцы	↓	↑
Время появления		=	раньше*
Нитриты	самцы	↓	↑
Время появления		=	раньше*
Уровень токоферола			
Печень	самцы	↑	=
Почки	самцы	=	=
Сердце	самцы	↑	↑
Уровень ретинола			
Сердце	самцы	↓	↓
Почки	самцы	↑	↓
СОД			
Печень	самцы	↑	↓
Почки	самцы	↑	↓
Легкие	самцы	↓	↓
Сердце	самцы	=	=
Селезенка	самцы	↓	=

1	2	3	4
Скелетная мышца	самцы	↑	↑
Каталаза			
Печень	самцы	↑	↓
Почки	самцы	↓	↓
Легкие	самцы	↑	↑
Сердце	самцы	↓	↓
Селезенка	самцы	↓	=
Скелетная мышца	самцы	↓	↓
Заболееваемость			
Хронические заболевания респираторной системы	самцы	↓	↑
	самки	↑	↑
Инфекционные заболевания	оба пола	↑	↑
Хронические заболевания сердечно-сосудистой системы	оба пола	↓	↑↑↑
Неопухольевые заболевания репродуктивной системы	самки	↓	↑↑
Гепатопатии	самцы	↓	↑↑↑
	самки	↑	↑↑
Катаракта	оба пола	↑	↑↑↑
Прочие заболевания	оба пола	↓	↑↑↑
Заболееваемость на 1 крысу	оба пола	↓	↑
Средняя продолжительность жизни	самцы	↑	↓
	самки	↓	↓
Максимальная продолжительность жизни	самцы	↑	↓
	самки	↑	↓
Спонтанный онкогенез	самцы	↓	↑
	самки	↓	=

Примечание. Стандартное освещение (LD), постоянное освещение с одмесячного возраста (LL-1), постоянное освещение с 14 месяцев (LL-14). ↑ – увеличение эффекта; ↓ – снижение эффекта; ↑↑↑ – выраженность эффекта; = – нет влияния; * – по сравнению с крысами, содержавшимися в режиме LD

Для крыс, содержащихся в условиях LL-1, было характерно существенное сокращение средней продолжительности жизни (СПЖ) – на 22% у самок и на 3% у самцов; максимальной продолжительности жизни (МПЖ) – на 18,1% у самок и 4% у самцов; СПЖ последних 10% крыс (на 18,4% у самок) и СПЖ крыс со злокачественными опухолями; увеличение частоты развития спонтанных новообразований. Наибольший показатель множественности опухолей был так же зарегистрирован у самок в группе LL-1 – 1,75; у самцов показатель множественности был минимальный – 1,08; вследствие превалирования крыс со злокачественными опухолями. Содержание крыс в условиях LL-1 ускорило развитие спонтанных новообразований по сравнению с особями контрольной группы. Так, у самцов в режиме LL-1 первую опухоль зарегистрировали на 428 сутки жизни животных, а у самок – на 550 сутки. В режиме LL-1 динамика возникновения опухолей у крыс в течение эксперимента значительно превышала показатели контрольной группы (рис. 3), а общее количество крыс-самцов с но-

вооброжениями было наибольшим (35,3% самцов и 55,6% самок), в том числе, со злокачественными опухолями – 29,4% самцов и 13,9% самок.

Наши наблюдения совпадают с исследованиями, в которых изучали воздействие света ночью на спонтанный канцерогенез [Deerberg F. et al., 1997; Baturin D.A. et al., 2001; Anisimov V.N. et al., 2004]. Имеются работы, свидетельствующие о важной роли эпифиза в развитии рака МЖ – эпифизэктомия, а так же содержание при постоянном освещении стимулирует развитие рака МЖ [Анисимов В.Н. и др., 2002]. Известно, что постоянное освещение стимулирует развитие индуцированного химическими агентами канцерогенеза печени, МЖ, аденокарциномы толстого кишечника и трансплацентарного канцерогенеза [Хаецкий И.К., 1965; Панченко А.В., 2005; Анисимов В.Н., 2007; Heiligenberg S. et al., 1999; Beniashvili D.S. et al., 2001].

На рис. 4 и рис. 5 можно видеть, что кривая выживаемости для крыс группы LL-1 на протяжении всего эксперимента существенно смещена влево по отношению к кривой выживаемости для крыс группы LD.

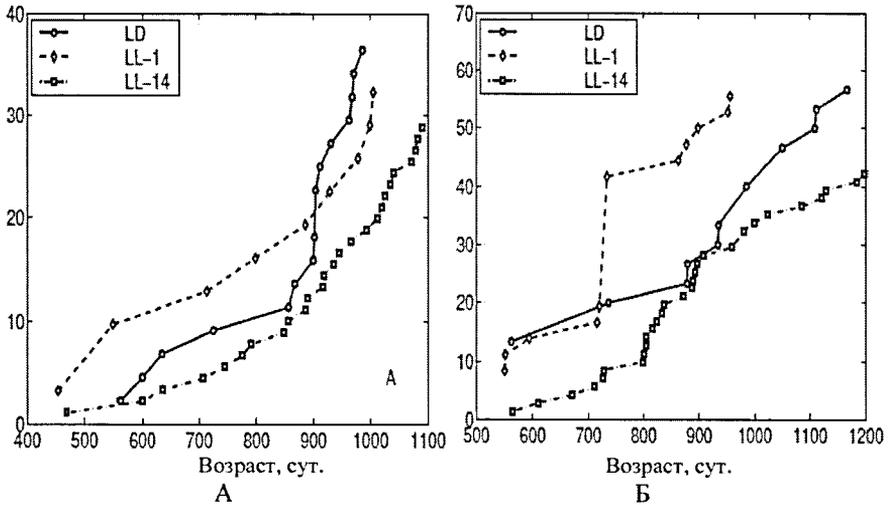


Рис. 3. Влияние постоянного освещения на динамику возникновения опухолей у самцов (А) и самок (Б) крыс.

Примечание. Стандартное освещение (LD), постоянное освещение с однемесячного возраста (LL-1), постоянное освещение с 14 месяцев (LL-14). Значения даны в % от числа животных в группе.

Таким образом, длительное угнетение функции эпифиза при воздействии постоянного режима освещения с однемесячного возраста нарушало гомеостаз, увеличивало темпы старения организма и развитие возрастной патологии, сокращало среднюю и максимальную продолжительность жизни и стимулировало онкогенез у лабораторных животных.

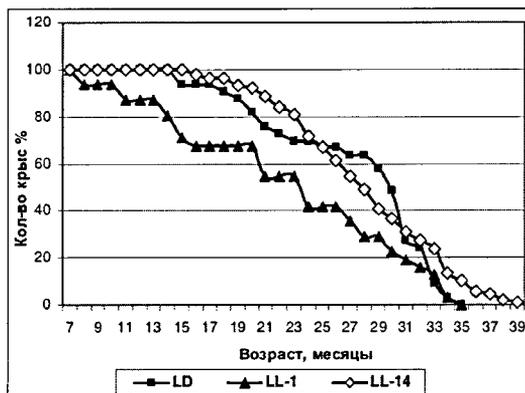


Рис. 4. Влияние постоянного освещения на продолжительность жизни самцов крыс.

Примечание. Обозначение режимов как на рис. 3.

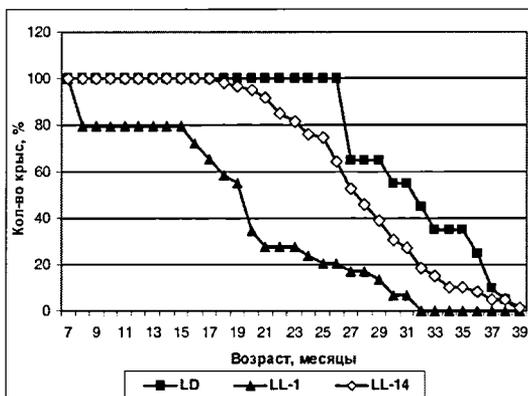


Рис. 5. Влияние постоянного освещения на продолжительность жизни самок крыс.

Примечание. Обозначение режимов как на рис. 3.

У крыс, содержащихся в условиях LL-14, отмечался наибольший прирост массы тела (на 71,6% у самцов и на 52,7% у самок) и наибольшее потребление корма по сравнению с другими экспериментальными группами, максимальное значение веса наблюдалось в возрасте 15 месяцев (рис. 2). Воздействие постоянного освещения на крыс группы LL-14 удлиняло предстарческий период фазы регрессивного роста и замедляло наступление старческого периода (рис. 1); увеличивало суточный диурез. У самцов наблюдалось более позднее появление лейкоцитов, эритроцитов, кетонов, нитритов и билирубина в общем анализе мочи; уменьшение заболеваемости пневмонией, конъюнктивитом, ри-

нитом; количество заболеваний, приходящихся на 1 крысу, в условиях LL-14 было минимальным – 1,6 у самцов и 1,73 у самок. Так же отмечена синхронная, согласованная работа АОС и высокая активность АОФ; более позднее «старение» неферментативного звена АОС (увеличение с возрастом концентрации токоферола и ретинола в отдельных органах).

В условиях LL-14 у экспериментальных животных отмечено увеличение средней (на 6,7% у самцов), максимальной продолжительности жизни (на 9,2% у самцов и на 2,7% у самок) и существенное увеличение СПЖ последних 10% крыс (на 9,4% у самцов), в том числе со злокачественными опухольями; уменьшение спонтанного онкогенеза у крыс обоего пола. Данные по продолжительности жизни лабораторных крыс согласуются с работами W. Pierpaoli и D. Vulliam (2005), в которых установлено, что удаление эпифиза в 14-месячном возрасте у мышей приводит к значительному увеличению продолжительности жизни животных.

Воздействие постоянного освещения с 14 месяцев способствовало уменьшению количества самок со спонтанными новообразованиями. Так, зарегистрировано 45,3% самок с опухольями, в том числе, 15,5% особей – со злокачественными. У 26,8% самок обнаруживались доброкачественные опухоли МЖ, что значительно меньше, чем у животных в режимах LD и LL-1. В условиях LL-14 динамика возникновения опухолей у крыс, как видно из рисунка 3, в течение всего эксперимента была меньше показателей контрольной группы. Общее число самцов крыс с опухольями в режиме LL-14 в течение всего эксперимента всегда было меньшим, чем в двух других группах (28,9%). Количество самцов со злокачественными опухольями также было наименьшим – 10%. Показатель множественности опухолей в группе LL-14 был минимальный – 1,37 у самок и 1,31 у самцов, а новообразования у самок регистрировали позже (на 565 сутки), чем в режиме LD и LL-1. Кривая выживаемости для самцов группы LL-14, начиная с 32 месяцев, смещена вправо, а кривая выживаемости для самок до 19 месяцев совпадает с кривой выживаемости для крыс контрольной группы, а затем незначительно смещена влево (рис. 4, рис.5).

Таким образом, нахождение животных в условиях постоянного освещения с 14-месячного возраста способствовало позднему «старению» ферментативного и неферментативного звеньев АОС, существенному увеличению средней, максимальной продолжительности жизни, снижению темпов старения организма, возрастной патологии и уменьшению спонтанного онкогенеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При старении функция эпифиза снижается, что проявляется, прежде всего, нарушением ритма секреции мелатонина и снижением уровня его секреции. Изменение длительности светового дня существенно модифицирует функции организма, в частности, эндокринную и иммунную систему, развитие возрастной патологии и, в конечном счете, может сказываться на продолжительности жизни. Воздействие на человека света в ночное время приводит к нарушению эндогенного суточного ритма МТ, подавляет ночную секрецию и снижает его концентрацию в крови. Комплексная оценка в нашем исследовании предполагает экспериментальное моделирование физиологической эпифизэктомии, вызванной постоянным освещением в молодом и старческом возрасте у крыс, для изучения влияния избыточного света на продолжительность жизни, показатели биологического возраста, возникновение возрастной патологии у подопытных животных. Такая оценка возможна при применении адекватной экспериментальной модели, которой могут являться крысы, поскольку у этих животных секреция мелатонина имеет такой же циркадианный ритм, как и у человека, и претерпевает такое же выраженное снижение в процессе старения. Продольный метод исследования, который был применен нами, является наиболее приемлемым, поскольку подразумевает наблюдение за одними и теми же животными в течение длительного периода времени. Результаты наших исследований позволяют обосновать важное положение о том, что на разных этапах постнатального онтогенеза воздействие избыточного освещения имеет разнонаправленный характер. Так, длительное подавление функции пинеальной железы, обусловленное влиянием постоянного освещения с молодого возраста, проявляется признаками ускоренного старения организма и увеличением частоты возникновения возрастной патологии, включая новообразования. Роль влияния постоянного освещения на поздних этапах онтогенеза, изученного в настоящем исследовании, становится очевидной. В нашей работе воздействие избыточного освещения на организм крыс в предстарческом возрасте замедляет процессы старения, уменьшает свободнорадикальные процессы, спонтанный онкогенез и ассоциированные с возрастом заболевания, а, следовательно, увеличивает продолжительность жизни. По всей видимости, данные изменения гомеостаза и влияние на процесс старения у лабораторных животных зависят от возраста, в котором начинается воздействие постоянным освещением.

ВЫВОДЫ

1. Изменение динамики физиологических и биохимических показателей, заболеваемости и продолжительности жизни у крыс зависят от возраста, в котором начинается воздействие постоянного освещения. Подавление функциональной активности эпифиза, вызванное действием постоянного света, на разных этапах постнатального онтогенеза может, как индуцировать (в молодом возрасте), так и ингибировать (в старческом возрасте) процессы и темпы старения у самцов и самок крыс.

2. Содержание самцов и самок крыс в условиях постоянного освещения с однемесячного возраста приводит к уменьшению прироста массы тела, активности ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной системы в большинстве исследуемых органов (с асинхронностью в изменениях активности) и увеличению потребления корма по сравнению с контрольной группой, что указывает на неблагоприятное влияние подавления функции эпифиза на ранних этапах онтогенеза на организм животных.

3. Снижение функциональной активности эпифиза под влиянием постоянного освещения с однемесячного возраста сопровождается более ранним развитием и увеличением числа воспалительных, инфекционных и других патологических процессов, доброкачественных и злокачественных новообразований у самцов и самок крыс по сравнению с особями, находившимися в условиях стандартного светового режима, что сопровождается уменьшением средней и максимальной продолжительности жизни.

4. Содержание самцов крыс в условиях постоянного освещения с однемесячного возраста сопровождается существенным увеличением темпов старения организма, проявляющемся в сокращении фазы прогрессивного и стабильного роста, более раннем наступлении фазы регрессивного роста и старческого периода. Кроме этого у самцов этой группы чаще наблюдается абдоминальное ожирение, возрастное снижение диуреза и более раннее появление патологических отклонений в моче.

5. Воздействие постоянным освещением на лабораторных животных, начиная с 14 месячного возраста, оказывает модулирующее влияние на возрастные изменения: увеличивает прирост массы тела, уменьшает процесс «старения» ферментативного и неферментативного компонентов антиоксидантной системы (с синхронным изменением активности антиоксидантных ферментов) – по сравнению с самцами и самками крыс в условиях стандартного режима освещения.

6. Снижение функциональной активности эпифиза под влиянием постоянного освещения, начиная с 14-месячного возраста, сопровождается замедленным развитием и снижением числа воспалительных, инфекционных и других патологических процессов, доброкачественных и злокачественных новообразований, увеличению максимальной продолжительности жизни у самцов и самок крыс по сравнению с особями в условиях стандартного светового режима или в условиях постоянного освещения с однемесячного возраста.

7. Содержание самцов крыс в условиях постоянного освещения, начиная

с 14-месячного возраста, сопровождается замедлением наступления старческого периода и появления патологических изменений в моче, увеличением продолжительности предстарческого периода, средней продолжительности жизни и средней продолжительности жизни последних 10% крыс.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При идентификации факторов ускоренного старения следует учитывать роль сроков начала воздействия и возраст, что позволит усилить индивидуальность и профилактическую направленность при составлении методических рекомендаций для населения.

2. На основании проведенной работы рекомендуется разработать методические рекомендации для профилактики ускоренного старения человека в группах повышенного риска и улучшения отдаленного прогноза и качества жизни пожилых людей.

3. При чрезмерном воздействии света в ночное время следует учитывать функциональное состояние и незрелость адаптационной системы организма в молодом возрасте, поскольку это ведет к значительным нарушениям соматического здоровья и, как следствие, к сокращению продолжительности жизни.

4. Влияние светового загрязнения на здоровье человека следует использовать в качестве аргумента для создания систем надлежащего внутреннего освещения помещений.

5. Результаты работы могут быть рекомендованы для использования в учебном процессе кафедр геронтологии и гериатрии, физиологии, патофизиологии и гигиены ВУЗов РФ.

Автор выражает признательность за помощь в проведении части экспериментальной работы сотрудникам лаборатории экологической физиологии животных Института биологии Карельского научного центра РАН и отдела канцерогенеза и онкогеронтологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК

Министерства образования и науки Российской Федерации

1. Лотош Т.А. Влияние постоянного освещения на биомаркеры старения и продолжительность жизни у крыс-самцов/Т.А. Лотош, В.Д. Юнаш, И.А. Виноградова//Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2011. – № 4 (117). – С. 43-48.

2. Влияние постоянного освещения на антиоксидантную систему крыс зависит от возраста животных/Е.А. Хижкин, В.А. Илюха, Т.Н. Ильина, Т.А. Лотош, И.А. Виноградова, В.Н. Анисимов//Труды Карельского научного центра Российской академии наук. Серия Экспериментальная биология. – 2010. – №2. – С. 62-67.

3. Особенности реагирования антиоксидантных ферментов в органах крыс на нарушение циркадианных ритмов на разных этапах онтогенеза/Е.А. Хижкин,

Т.А. Лотош, В.А. Илюха, И.А. Виноградова//Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2010. – № 4 (109). – С. 22-26.

Статьи

4. Влияние особенностей светового режима циркумполярного региона на физическую работоспособность и биохимические параметры мышечной ткани крыс/В.Д. Юнаш, Т.А. Лотош, Ю.П. Баранова, И.А. Виноградова, В.А. Илюха, А.Р. Унжаков//Российская научно-практическая конференция с международным участием «Физическая культура, спорт, здоровье и долголетие»: Сборник матер. – 2011. – С. 415-421.

5. Влияние постоянного и естественного освещения на физиологическое состояние крыс/ В.А. Илюха, И.А. Виноградова, Е.А. Хижкин, Т.Н. Ильина, Л.Б. Узенбаева, Т.А. Лотош, Д.Л. Айзиков, А.Г. Кижина, А.В. Морозов, В.Н. Анисимов//Принципы экологии. – 2012. – Т. 1. – № 1. – С. 25-36.

6. Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in young but not in old rats/И.А. Vinogradova, V.N. Anisimov, A.V. Bukalev, V.A. Ilyukha, E.A. Khizhkin, T.A. Lotosh, A.V. Semenchenko, M.A. Zabezhinski//Aging. – 2010. – Vol. 2. – № 2. – P. 82-92.

Тезисы докладов

7. Виноградова И.А. Продолжительность периодов постнатальной жизни самцов крыс в различных режимах освещения/И.А. Виноградова, В.Д. Юнаш, Т.А. Лотош//IV научно-практическая конференция Северо-западного федерального округа в рамках IV Северного социально-экологического конгресса «Проблемы геронтологи и гериатрии-2008»: Матер. конф. – Сыктывкар – СПб., 2008. – С. 89-90.

8. Виноградова И.А. Тиреотропная активность гипофиза и функция щитовидной железы в различных световых режимах. Влияние мелатонина и эпиталона/И.А. Виноградова, Т.А. Лотош, И.В. Гайдин//Всероссийская научная конференция «Гуманитарные науки в регионах России», посвященная 15-летию РГНФ: Матер. конф. – Петрозаводск, 2009. – С. 203-208.

9. Вариабельность биохимических показателей мочи у самцов крыс в зависимости от сезона рождения/Ю.П. Баранова, Т.А. Лотош, В.Д. Юнаш//Всероссийская медико-биологическая научная конференция молодых учёных с международным участием «Фундаментальная наука и клиническая медицина»: Матер. конф. – СПб., 2012. – С. 25-26.

10. Влияние мелатонина на возрастные изменения активности антиоксидантных ферментов у крыс с различным функциональным состоянием эпифиза/Е.А. Хижкин, В.А. Илюха, И.А. Виноградова, Т.А. Лотош//Международная конференция «Биоантиоксидант»: Матер. конф. – М., 2010. – С. 495-496.

11. Влияние постоянного и естественного освещения Карелии на показатели биологического возраста и продолжительность жизни крыс в процессе онтогенеза/В.Д. Юнаш, И.В. Гайдин, Т.А. Лотош, Д.Л. Айзиков, И.А. Виноградова//Медицинский академический журнал: Матер. конф. «Проблемы биомедицинской науки», 2010. – Т.10. – №5. – С. 42.

12. Влияние постоянного и естественного освещения на физиологическое состояние крыс – роль сроков начала воздействия/В.А. Илюха, И.А. Виноградова, Е.А. Хижкин, Т.Н. Ильина, Л.Б. Узенбаева, Т.А. Лотош, Д.Л. Айзиков, А.Г. Кижина, В.Н. Анисимов//III Съезд физиологов СНГ: Матер. съезда. – М., 2011. – С. 292.
13. Влияние постоянного освещения в различные периоды онтогенеза на возрастную динамику показателей биологического возраста у крыс/В.Д. Юнаш, Т.А. Лотош, Д.Л. Айзиков, И.А. Виноградова//XXI Съезд физиологического общества им. И.П. Павлова: Матер. съезда. – Калуга, 2010. – С. 713.
14. Влияние светового загрязнения на развитие метаболического синдрома у крыс/Т.А. Лотош, Ю.П. Баранова, В.Д. Юнаш, А.И. Горанский, И.А. Виноградова//XIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Матер. конгресса. – М., 2012. – С. 529-530.
15. Влияние функционального состояния эпифиза на антиоксидантные ферменты крыс в зависимости от возраста животных/Е.А. Хижкин, В.А. Илюха, И.А. Виноградова, Т.А. Лотош, Д.Л. Айзиков, В.Н. Анисимов//Актуальные вопросы медицинской биохимии: Сборник научных трудов. – Рязань, 2012. – С. 127–132.
16. Зависимость эффектов мелатонина от сезона его применения/И.А. Виноградова, А.И. Горанский, Т.А. Лотош, В.Д. Юнаш, Д.Л. Айзиков//XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Матер. конгресса. – М., 2011. – С. 426.
17. *Лотош Т.А.* Влияние постоянного освещения на динамику биохимические показатели мочи у крыс-самцов/Т.А. Лотош, И.А. Виноградова//IX научная конференция молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы геронтологии и гериатрии», посвященная памяти академика В.В. Фролькиса: Матер. конф. – Киев, 2009. – С. 62-63.
18. *Лотош Т.А.* Влияние постоянного освещения на периоды постнатальной жизни у крыс-самцов в процессе онтогенеза/Т.А. Лотош, И.А. Виноградова//Межрегиональная научно-практическая конференция «Медицинские проблемы пожилых»: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 2009. – С. 33-35.
19. *Лотош Т.А.* Влияние постоянного освещения на показатели биологического возраста и возрастную патологию у крыс-самцов в процессе онтогенеза/Т.А. Лотош, И.А. Виноградова//V Международная научно-практическая геронтологическая конференция «Пушковские чтения»: Матер. конф. – СПб., 2009. – С. 228-230.
20. *Лотош Т.А.* Влияние постоянного освещения на продолжительность жизни лабораторных животных/Т.А. Лотош, И.А. Виноградова, В.Д. Юнаш//Проблемы старения и долголетия: Матер. V Национального конгресса геронтологов и гериатров Украины. – 2010. – Т. 19. – №3. – С. 239.
21. *Лотош Т.А.* Динамика заболеваемости крыс-самцов, находящихся в условиях постоянного освещения в различные возрастные периоды/Т.А. Лотош, И.А. Виноградова, В.Д. Юнаш//IV Международная научно-практическая геронтологическая конференция «Пушковские чтения»: Матер. конф. – СПб., 2008. – С. 211-212.

22. *Лотош Т.А.* Динамика заболеваний мочевыделительной системы и лабораторных показателей мочи экспериментальных животных под воздействием постоянного освещения/Т.А. Лотош, И.А. Виноградова//IV научно-практическая конференция Северо-Западного федерального округа: Матер. конф. – Сыктывкар, 2009. – С. 111-113.
23. Особенности реагирования антиоксидантных ферментов в органах крыс на нарушение циркадианных ритмов на разных этапах онтогенеза/Е.А. Хижкин, Т.А. Лотош, В.А. Илюха, И.А. Виноградова//V Международная научно-практическая геронтологическая конференция «Пушковские чтения»: Матер. конф. – СПб., 2009. – С. 238-239.
24. Постоянное освещение и риск спонтанного онкогенеза у лабораторных животных/Т.А. Лотош, В.Д. Юнаш, И.А. Виноградова, Д.Л. Айзиков//VI Международная научно-практическая геронтологическая конференция с международным участием «Пушковские чтения»: Матер. конф. – СПб., 2010. – С. 283-285.
25. Продолжительность периодов жизни самцов крыс в зависимости от сезона рождения/Ю.П. Баранова, В.Д. Юнаш, Т.А. Лотош, И.А. Виноградова//Российский Семейный врач: Матер. VII научно-практической геронтологической конференции «Пушковские чтения» и симпозиума «Полиморбидность в гериатрической практике: ревматические заболевания у людей старшего возраста». – 2011. – Т. 15, №4. – С. 90–91.
26. Эффект постоянного освещения на антиоксидантную систему в органах крыс зависит от возраста животных/Е.А. Хижкин, Т.А. Лотош, В.А. Илюха, И.А. Виноградова, В.Н. Анисимов//XXI Съезд физиологического общества им. И.П. Павлова: Матер. съезда. – Калуга, 2010. – С. 655.
27. *Юнаш В.Д.* Возрастные изменения физической работоспособности как маркера старения мышечной системы в условиях нарушенного фотопериода/В.Д. Юнаш, Т.А. Лотош, И.А. Виноградова//Здоровье человека на Севере: Матер. V научно-практической конференции Северо-Западного федерального округа «Геронтология: от кардиологии к социально-экономическим аспектам» в рамках VII Северного социально-экологического конгресса. – 2011. – Т. 4. – №2. – С. 49.
28. *Юнаш В.Д.* Особенности влияния постоянного освещения на заболеваемость и продолжительность жизни лабораторных животных/В.Д. Юнаш, Т.А. Лотош//XI Всероссийская конференция молодых ученых «Фундаментальная наука и клиническая медицина»: Матер. конф. – СПб., 2008. – С. 468-469.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- LD – стандартное освещение
LL-1 – постоянное освещение с однемесячного возраста
LL-14 – постоянное освещение с 14 месячного возраста
МАИР – Международное агентство по изучению рака
МЖ – молочная железа
МПЖ – максимальная продолжительность жизни
МТ – мелатонин
СОД – супероксиддисмутаза
СПЖ – средняя продолжительность жизни
СТ – серотонин
СХЯ – супрахиазматические ядра

ЛОТОШ Татьяна Анатольевна Влияние постоянного освещения на показатели биологического возраста, продолжительность жизни и спонтанный онкогенез у крыс // Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.30 - СПб., 2012. 22 с.

Подписано в печать «21» мая 2012. Формат 60*84 1/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ 60.

Отпечатано с готового оригинал-макета.

ЗАО "Принт-Экспресс"

197376, С.-Петербург, ул. Большая Монетная, 5, лит. А

СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Анисимов В.Н. (2007) Рус. мед. журн., 15, 1915-1919. Анисимов В.Н. (2008) Молекулярные и физиологические механизмы старения, СПб., 481 с. Анисимов В.Н., Батурия Д.А., Айламазян Э.К. (2002) Вопр. онкол., 48, 524-535. Анисимов В.Н., Батурия Д.А., Веслушкин Г.М. (2008) Первич. проф. рака, 1, 22-24. Анисимов В.Н., Виноградова И.А. (2008) Старение женской репродуктивной системы и мелатонин, СПб., 44 с. Арушанян Э.Б. (2005) Рос. мед. журн., 13, 1755-1760. Белоусов Ю.Б. (2005) Этическая экспертиза биомедицинских исследований, М., 156 с. Борисенков М.Ф., Люсева Е.М., Ерунова Л.А. и др. (2006) Вопр. онкол., 52, 44-55. Виноградова И.А., Букалев А.В., Забежинский М.А. и др. (2007) Усп. геронтол., 20, 40-47. Губина-Вакулик Г.И., Бондаренко Л.А., Сотник Н.Н. (2007) Усп. геронтол., 20, 92-95. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. (2006) Прикладная медицинская статистика, СПб., 432 с. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. (2006) Нефрол., 10, 77-80. Ключков Д.В., Беляев Д.К. (1977) Онтогенез, 8, 487-496. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б. (2006) Пинеальная железа: пути коррекции при старении, СПб., 204 с. Махинько В.И., Никитин В.Н. (1977) Эволюция темпов индивидуального развития животных, М., 265 с. Мендель В.Э., Мендель О.И. (2010) Рус. мед. журн., 18, 336-341. Пайзуллаева З.К. Рахимова О.Ю., Рапопорт С.И. (2010) Владикавказ. мед.-биол. вестник, 10, 135-140. Панченко А.В. (2005) Мед. акад. журн., 3, 32-33. Ръжавский Б.Я., Николаева И.В., Учакина Р.В. и др. (2009) Бюллетень эксперим. биол. и мед., 147, 8-11. Скурихин В.Н., Двинская Л.М. (1989) С-х. биология, 4, 127-129. Хаецкий И.К. (1965) Вопр. эксперим. онкол., 1, 87-93. Anisimov V.N. (2006) Neuroendocr. Lett., 27, 35-52. Anisimov V.N., Baturin D.A., Popovich I.G. et al. (2004) Int. J. Cancer., 111, 475-479. Baturin D.A., Alimova I.N., Anisimov V.N. et al. (2001) Neuroendocr. Lett., 22, 439-445. Bears R.F., Sizes I.N. (1952) J. Biol. Chem., 195, 133-140. Beniashvili D.S., Benjamin S., Baturin D.A., et al. (2001) Cancer. Lett., 163, 51-57. Chung F.F., Yao C.C., Wan G.H. (2005) J. Occup. Health, 47, 149-156. Cos S., Mediavilla D., Martinez-Campa C. et al. (2006) Cancer Lett., 235, 266-271. Davis S., Mirck D.K., Stevens R.G. (2001) J. Natl. Cancer Inst., 93, 1557-1562. Deerbeg F., Bartsch C., Pohlmeier G., et al. (1997) Cancer Biother. Radiopharmacol., 12, 420. Filipski E., Innominato P.F., Wu M.W. et al. (2005) J. Natl. Cancer Inst., 97, 507-517. Gart J.J., Krewski D., Lee P.N. et al. (1986) IARC Sci. Publ. 79. Hansen J. (2006) J. Natl. Cancer Inst., 97, 533-534. Heiligenberg S., Depres-Brummer P., Barbason H. et al. (1999) Life Sci., 64, 2523-2534. Malm O.J. Skaug O.E., Lingjaerde P. (1959) Acta Endocr., 30, 22-28. Markus R.P., Ferreira Z.S., Fernandes P.A. et al. (2007) Neuroimmunomodulation, 14, 126-133. Miller R.A. Harper J.M., Galecki A. et al. (2002) Aging Cell, 1, 22-29. Pierpaoli W., Bulian D. (2001) J. Anti-Aging. Med., 4, 31-37. Pierpaoli W., Bulian D. (2005) Ann. N.Y. Acad.Sci.1057, 133-144. Schernhammer E.S., Rosner B., Willett W.C. et al. (2004) Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 13, 936-943. Stevens R.G. (2006) Cancer Causes Control., 17, 501-507. Turusov V.S., Mohr U. (1990) IARC Sci. Publ., 740 p. Vinogradova I.A., Anisimov V.N., Bukalev A.V. et al. (2009) Aging, 1, 855-865. Weindruch R., Walford R. (1988) Springfield, III, 310 p. Weisiger R.A., Fridovich I. (1973) J. Biol. Chem., 10, 3562-3592.