ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Б. Экспериментальные исследования

Коллектив авторон, 2005
 УДК 612.018;616-006-02:599,323.4

Вопросы онкологии, 2005, том 51, № 1

В.Н.Анисимов 1 , И.Г.Попович 1 , М.А.Забежинский 1 , С.В.Розенфельд 2 , В.Х.Хавинсон 3 , А.В.Семенченко 4 , А.И.Яшин 5

ВЛИЯНИЕ ЭПИТАЛОНА И МЕЛАТОНИНА НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ И СПОНТАННЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ У МЫШЕЙ С УСКОРЕННЫМ СТАРЕНИЕМ (SAM)

¹НИИ онка..огии им. проф. Н.Н.Петрова, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, ³Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, ⁴Институт демографический исследований общества им. Макса Планка, Росток, Германия; ⁵Университет Дюко, Дурэм, Саверная Каролина, США

Самкам мышей сублиний SAMP-1 и SAMR-1 вводили курсами (5 последовательных дней ежемесячно) гормон эпифиза мелатонин (в ночное время с питьевой водой в концентрации 20 мг/л) или пептидный биорегулятор эпифиза эпиталон (Ala-Glu-Asp-Gly) подкожно по 1 мкг/мышь. Контрольные мыши получали в эти же сроки изотонический раствор NaCl или оставались интактными. С возрастом масса тела мышей увеличивалась, а потребление корма и температура тела не менялись. Не выявлено значительных различий в этих показателях между сублиниями, а также влияния на них эпиталона и мелатонина. С возрастом у мышей SAMP и SAMR увеличивалась частота иррегулярных циклов, а введение мелатонина и эпиталона препятствовало этим нарушениям репродуктивной функции. У мышей SAMP-1, по сравнению с SAMR-1, выявлены признаки ускоренного старения (уменьшение средней продолжительности жизни последних 10% животных и максимальной продолжительности жизни, увеличение константы скорости старения и уменьшение времени удвоения смертности). Выявлена положительная корреляция между массой тела мышей обеих сублиний в возрасте 3 и 12 мес, а также нарастанием массы тела и продолжительностью жизни животных. У мышей SAMP-1 применение мелатонина и эпиталона сопровождалось увеличением средней продолжительности жизни 10% максимально проживших мышей и максимальной продолжительности их жизни. В опытах с мелатонином отмечено также уменьшение константы скорости старения и увеличение времени удвоения смертности мышей. Основным видом опухолей у мышей SAM были злокачественные лимфомы, различий в частоте опухолей между сублиниями не было. В сублинии мышей SAMP-1

мелатонин не влиял на частоту и сроки обнаружения опухолей, а эпиталон, не влияя на частоту опухолей, увеличил продолжительность жизни мышей, у которых не развились новообразования. Введение мелатонина и эпиталона мышам SAMR-1 не оказывало влияния на канцерогенез.

Ключевые слова: мыши SAM, эпиталон, мелатонин, старение, канцерогенез.

Одной из наиболее перспективных экспериментальных моделей для изучения механизмов канцерогенеза и его связи со старением являются мыши SAM (senescence accelerated mice). Данная линия мутантных мышей с ускоренным старением была получена при близкородственном скрещивании высокораковой линии мышей АКК [9, 19, 20]. Исследование на мышах SAM эффекта потенциальных геропротекторов и антиканцерогенов представляется важным как в теоретическом, так и в практическом отношении для профилактики преждевременного старения и рака.

Предполагается, что одним из механизмов ускоренного старения мышей SAM является повышенная продукция активных форм кислорода (АФК), повреждающих макромолекулы, в том числе ДНК [9]. В результате возникающего повреждения генома интенсивность спонтанного мутагенеза у мышей SAMP (SAM prone), наиболее предрасположенных к ускоренному старению, значительно выше, чем у мышей других линий, включая и «дикую линию» SAMR (SAM resistant) [5, 6].

Учитывая роль накопления свободных радикалов в старении мышей SAM, представляет интерес изучение на этих мышах эффекта гормона эпифиза мелатонина, обладающего анти-

оксидантными и геропротекторными свойствами и оказывающего разнообразное влияние на канцерогенез [10, 18]. Пентидный экстракт эпифиза эпиталамин, также оказывающий антиоксидантный эффект, тормозил старение и канцерогенез у лабораторных грызунов [2, 11]. В последние годы на основе изучения аминокислотного состава эпиталамина был синтезирован пентидный биорсгулятор эпифиза эпиталон (Ala-Glu-Asp-Gly), и в опытах на мышах SHR, CBA и трансгенных мышах HER-2/neu выявлено его антиоксидантное, антиканцерогенное и геропротекторное действие [1, 8, 11, 14]. Цитогенетические исследования на мышах различных линий показали, что введение эпиталона тормозит спонтанный мутагенез у мышей SAMP-1 (сублиния SAMP), SAMR-1 (сублиния SAMR) и SHR, а введение мелатонина не влияет на частоту хросомных аберраций у мышей SHR [7].

Целью данной работы явилось сравнительное изучение параметров канцерогенеза и старения у мышей SAMP и SAMR и влияния на эти показатели эпиталона и мелатонина.

Материал и методика

В опытах пенользовали мышей-самок SAMP-1 и SAMR-1, первоначально полученных из кафедры эмбриологии МГУ от проф. А. А. Болдырева и поддерживаемых в виде разводки в отделе капперогенеза и овкогеронтологии НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова. Животные содержались при режиме освещения 12:12 ч и температуре 22 °С. Опи подучали стандартный дабораторный корм и водопроводную воду без ограничения.

В возрасте 2 мес мышей каждой лиши (111 самок SAMP-1 и 95 самок SAMR-1) разделяли на 4 группы. Мыши 1-й группы являлись интактиым контролем. Животным 2-й группы (контроль с растворителем) вводили подкожно курсами (ежелиение в течение одной педели каждый месяц) по 0,1 мл изотонического раствора NaCl. Мыши 3-й группы получали в таком же курсовом режиме мелатонии (Sigma, СПІА) в ночное время (с 20 ч вечера до 8 ч утра) с штъевой водой в концентрации 20 мг/л. Мышам 4-й группы по такой же схеме, как мышам 2-й группы, вводили подкожно эпиталон, выпускаемый Санкт-Петербургским институтом биорегуляции и героптологии РАМН, в разовой дозе 1 мкг в 0,1 мл раствора.

Всех животных ежемесячно взвешивали. Один раз в 3 мес, в те же сроки, что и взвешивание, определяли суточное количество потребляемого корма из расчета массы съеденного корма в граммах на одну мышь. Раз в 3 мес у животных в течение 2 нед ежедневно питологически исследовали влагалищные мазки для опенки эстральной функции. Оценивали длительность эстрального цикла, соотношение его фаз, относительное количество коротких (менее 4 дней) и длинных (более 4 дней) циклов, относительное число животных с регулярными и иррегулярными шиклами. Каждые 3 мес измеряли ректальную температуру тела с помощью медицинеского электрогермометра ТПЭМ-1.

За животными наблюдали до их естественной гибели. Рассчитывали среднюю продолжительность жизни мышей, максимальную продолжительность жизни, скорость старения популяции (α в уравнении Гомпертна: $R=R_0$ exp(α t),

где $R_0 = R$ во время t 0), а также время удвоения смертности (MRDT). Анализировали связь между различными бяомаркерами старения, прододжительностью жизни и частотой опухолей у мышей.

Всех навних или убитых в состоящии крайней слабости животных векрывали. На аутопени осматривали кожу и все впутренние органы. Выявленные повообразования классвфицировали согласно рекомендациям Международного агентства по изучению рака (МАИР) как «фатальные» (послужившие непосредственной причиной гибели животных) или как «случайные» (когла животное погибло от друшу причии) [16]. Все опухоли, а также ткани и органы, подогрительные на паличие опухолевого роста, вырезали и фиксировали в 10% нейтральном формалине. После стапларной гистологической обработки и окраски парафиновых срезов тематоксилином и зозином материал исследовали микроскопически. Использовали гистологическую классификацию опухолей мышей, предложенную МАИР [21].

Для статистической обработки лапных использовали методы парамегрической и испараметрической статистики и корреляционного анализа с примецением критерия I Стьюдента, точного метода Фишера, критерия U Вилкоксона-Манца—Уитни, а также рангового критерия Спирмена При сравнении канперогенного эффекта использовали методы, рекомендуемые МАИР [16].

Результаты и обсуждение

Во всех группах масса тела у мышей сублиний SAMP и SAMR с возрастом увеличивалась. При этом не установлено достоверных отличий в массе тела у животных сравниваемых групп в обеих сублиниях. Так, например, в 2-месячном возрасте масса тела (в граммах) мышей SAMP (в скобках — данные у мышей SAMR) составила в 1-й группе — 26.10 ± 1.10 (25.35 ± 1.45); 2-й группе — $27,58\pm1,24$ ($26,00\pm1,45$); 3-й группе — $26,10\pm0.75$ (26,30±0,96); 4-й группе — $27,20\pm1,56$ (27,20±1,57). B 14-месячном возрасте аналогичный показатель составил соответственно в 1-й группе — $30,50\pm1,34$ (31,60±2,67); во 2-й группе — $33,43\pm0,78$ ($32,30\pm1,34$): 3-й группе — $31,20\pm0,67$ ($30,20\pm2,34$); 4-й группе — $32,55\pm1,55$ (31,40±2,10).

В отличие от массы тела, интенсивность потребления корма с возрастом не увеличивалась. Например, у мышей SAMP (в скобках — данные у мышей SAMR) I-й группы среднее потребление корма (г/сут) в возрасте 2 мес составило $4,05\pm0,23$ ($4,15\pm0,56$); в возрасте 16 мсс – $3,80\pm0,16$ (3,90±0,00). Показатели во 2-й, 3-й и 4-й группах не отличались значительно от данных в 1-й группе. Таким образом, введение эпиталона и мелатонина (а также растворителя изотонического раствора NaCl) не влияло на возрастную динамику массы тела и потребление корма у мышей SAM. Не отмечено значительного влияния этих соединений на массу тела и потребление корма также у мышей других линий [1, 3, 12-15].

Температура тела у мышей SAMP и SAMR с возрастом практически не менялась. Так, в ин-

• Таблица 1 Сведения о продолжительности жизни и возникновении опухолей

тактном контроле среди мышей SAMP средняя температура тела (в градусах по Цельсию) в 14-месячном возрасте составляла 4,56±0,17, в возрасте 19 мес — 4.00±0.23; у мышей SAMR — соответственно $4,63\pm0,27$ 4,50±0,12. Статистически достоверных различий в этом показателе между группами и сублиниями SAM не выявлено. Таким обраюм, в данном исследовании влияния эпиталона и мелатопина на температуру тела обнаружить не ужнось, хотя ранее в опытах на мышах линии СВА было показано, что мелатонин и эпиталон синжыли температуру тела [3].

анализе эстральной Пои функции у интактных мышей обенх сублиний обнаружена тепленция к увеличению продолжительности цикла с возрастом (за счет увеличения относительного количества длинных шклов и уменьшения числа коротких циклов), а также увеличение частоты иррегулярных пиклов. Подобные изменения характерны для старения и отмечались нами ранее и у мышей других линий [12-15]. При _ сравнении показателей у интактных мышей SAM разных сублиний оказалось, что длительность эстрального цикла несколько больше у SAMR-1.

Под влиянием мелатонина у животных обеих сублиний частота иррегулярных циклов снижалась (у 11-14-месячных мышей - с 11-12% до 0-2%). Это свидетельствует о том, что мелатонин преиятствует возрастному выключению эстральной функции, и согласуется с результатами изучения эффекта дапного гормона у мышей CBA, HER-2/neu и SHR [1, 12-15]. Анализ эффекта эпиталона показал, что у 5-11-месячных мышей 4-й группы (по сравнению со 2-й группой) снижается количество иррегулярных циклов (с 2-12% до 0-2% у мышей SAMP-1

и с 2-5% до 0-1% у SAMR-1). Таким образом, эпиталон, как и мелатонин, тормозил процесс старения репродуктивной системы, что было выявлено ранее у мышей других линий [3, 14].

Показатели ΦP Мелатонин Эпиталон Количество мышей 24 33 24 30 Продолжительность жизни (сут): 468±30 537±26 516±40 582±20 средняя 513 582 525 569 мелиана последние 10% 662±7 693±6 748±2 * 741±9** максимальная 669 702 750 759 0.0100 0.0101 0.0064 0.0102 α (cyt.-1) MRDT (cyr) 69 68 109 68 Количество мышей с опухолями 16 (67%) 20 (61%) 16 (67%) 22 (73%) Количество злокачественных опухолей # 18(2) 22 (2) 16 (0) 23 (3) 473±31 615±49* 520±98 555±35 СПЖ (сут) мышей-опухоленосителей 462±62 374±69 405±85 584±84** СПЖ (сут) мышей без опухолей Количество мышей с кистой яичника 8 (33%) 15 (45%) 11 (46%) 16 (53%)

у самок мышей SAMP

П р и м е ч а н и е . И — интактные мыши; ФР — мыши, подвергнутые инъекциям изотонического раствора NaCl; СПЖ — средняя продолжительность жизни; α — константа в уравнении Гомпертца; МRDT — время удвоения смертности.

Таблица 2 Сведения о продолжительности жизни и возникновении опухолей у самок мышей SAMR

Показатели	И	ФР	Мелатонин	Эпиталон
Количество мышей	14	33	19	29
Продолжительность жизни (суг):				
средняя	488±58	521±29	433±26	546±32
медиана	498	508	397	556
последние 10%	704	738±14**	603±0*.**	671±8 **.***
максимальная	704	766	603	727
α (cyT ⁻¹)	0,0066	0,0076	0,0102	0,0126
MRDT (cyr)	105	91	68	55
Количество мышей с опухолями	11 (79%)	20 (67%)	13 (68%)	22 (76%)
Количество злокачественных опухолей #	11(0)	20 (0)	14(1)	23 (1)
СПЖ (сут) мышей-опухоленосителей	516±39	541±43	478±51	545±48
СПЖ (сут) мышей без опухолей	415±46	445±28	385±41	461±45
Количество мышей с кистой яичника	4 (29%)	13 (43%)	5 (26%)	19 (66%)

П р и м е ч а н и е . И — интактные мыши; ФР — мыши, подвергнутые инъекциям изотонического раствора NaCl; СПЖ — средняя продолжительность жизни; α — константа в уравнении Гомпертца; MRDT — время удвоения смертности.

При сравнении динамики гибели мышей SAM разных линий выявлены признаки ускоренного старения мышей SAMP-1 (табл. 1 и 2). У мышей SAMP-1 отмечено уменьшение средней продол-

^{*}Общее количество опухолей (лимфом и фиброзных гистиоцитом), в скобках указано количество фиброзных гистиоцитом.

^{*}Различие со значением для интактных мышей статистически достоверно (p<0,05).

^{**}Различие с показателем для ФР-контрольных животных статистически достоверно (p<0,05).</p>

^{*}Общее количество опухолей (лимфом и фиброзных гистиоцитом), в скобках указано количество фиброзных гистиоцитом.

^{*}Различие со значением для интактных мышей статистически достоверно (p<0,05).

^{**}Различие с соответствующей группой мышей SAMP статистически достоверно (p<0,05).

^{***}Различие со значением для ФР-контрольных животных статистически достоверно (p<0,05).

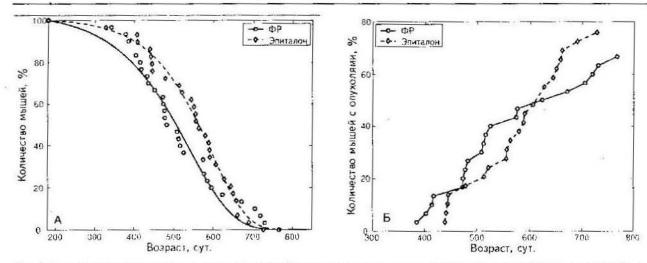


Рис. 1. Влияние эпиталона на кривые выживаемости (А) и динамику возникновения спонтанных опухолей (Б) у мышей SAMR-1.

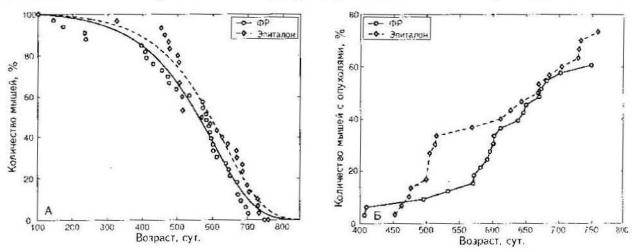


Рис. 2. Влияние эпиталона на кривые выживаемости (А) и динамику возникновения спонтанных опухолей (Б) у мышей SAMP-1.

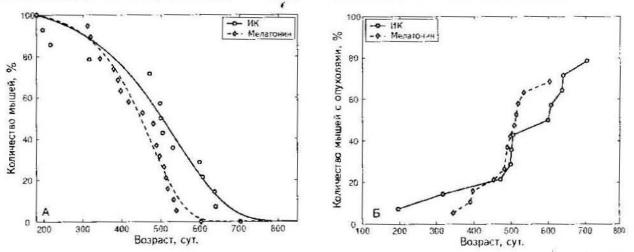
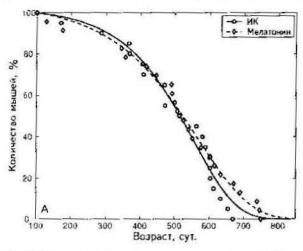


Рис. 3. Влияние мелатонина на кривые выживаемости (А) и динамику возникновения спонтанных опухолей (Б) у мышей SAMR-1.

жительности жизни последних 10% животных и максимальной продолжительности жизни, увеличение показателя скорости старения популяции и уменьшение времени удвосния смертности. Следует отметить, что значительных различий в средней продолжительности жизни у мышей SAMP-1 и SAMR-1 обнаружить не удалось. Это соответст-

вует данным об увеличении средней прололжительности жизни мышей SAMP от 12-15 мес в момент выведения сублинии [20] до 15-17 мес у 100-й генерации [9]. Через 5 поколений, наблюдаемых в отделе канцерогенеза и онкогеронтологии НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова, это значение выросло до 16-18 мес. Можно предпо-



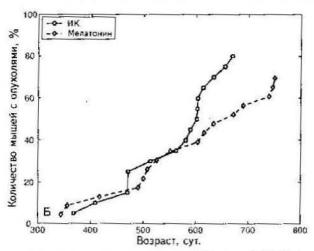


Рис. 4. Влияние мелатонина на кривые выживаемости (А) и динамику возникновения спонтанных опухолей (Б) у мышей SAMP-1.

ложить, что данный феномен является результатом действия стабилизирующего естественного отбора, который приводил к гибели мышей, гомозигогных по генам, вызывающим снижение продолжительности жизни.

Мелатонин и эпиталон не оказали статистически достоверного влияния на среднюю продолжи-> тельность жизни мышей обеих сублиний (табл. 1 и 2; рис. 1-4). В то же время, эти препараты проявили определенный геропротекторный эффект у мышей SAMP-1 (у SAMR-1, получавших мелатоинн и эпиталон, отмечалась, скорее, противоположная тенденция). Так, мелатонин значительно увеличивал у животных сублинии SAMP-1 продолжительность жизни последних 10% мышей. У них возросла также максимальная продолжительность жизни; в 1,56 раза уменьшилась величина константы, отражающей скорость старения популяции, и во столько же раз увеличилось время удвоения смертности. Применение эпиталона сопровождалось увеличением на 1,5 мес (8%) средней продолжительности жизни 10% максимально проживших мышей, и на столько же - максимальной продолжительности их жизни.

Основной причиной смертности животных обеих сублиний явилось развитие лимфом, связанное, как отмечалось выше, с происхождением мышей SAM от высоколейкозной линии AKR. Для злокачественных лимфом у мышей SAM характерным было существенное увеличение размеров печени, селезенки, тимуса и поражение подмышечных, паховых и мезентериальных лимфатических узлов с инфильтрацией их опухолевыми клетками с многочисленными митозами. В печени очаги лимфомы обычно располагались вокруг кровеносных сосудов. Помимо злокачественных лимфом, у животных обнаруживали злокачественные фиброзные гистиоцитомы в виде опухолевых узлов, располагавшихся под кожей и прораставших в окружающие ткани. Опухоли состояли из атипичных веретенообразных клеток с множественными митозами и разрастаниями фиброзной ткани. У части мышей отмечены также кисты яичников, представляющие собой тонкостенные образования, заполненные фибрином или геморрагическим содержимым.

При корреляционном анализе различных показателей с помощью порядкового критерия Спирмена выявлена положительная корреляция между массой тела в возрасте 3 и 12 мес, а также нарастанием массы тела с возрастом и продолжительностью жизни мышей. Не отмечено корреляции между массой тела и риском развития опухолей у мышей SAM. Полученные данные не согласуются с данными о том, что мыши с избыточной массой погибают раньше более худых [17].

При анализе влияния исследуемых препаратов на канцерогенез показано, что у мышей SAMP-1 мелатонин не повлиял на частоту развития опухолей и срок их обнаружения. Эпиталон, не оказав влияния на частоту новообразований, существенно (в 1,7 раза) увеличил продолжительность жизни мышей, у которых не развились опухоли (табл.1; рис. 2, б).

У мышей SAMR применение мелатонина и эпиталона не оказывало влияния на частоту развития злокачественных новообразований и на продолжительность жизни животных с опухолями или без них (табл.2).

Больший антиканцерогенный эффект эпиталона, по сравнению с мелатонином, у мышей согласуется с данными опытов по изучению влияния этих препаратов на частоту хромосомных аберраций [7]. В этих опытах введение мелатонина мышам SHR не влияло на частоту хромосомных аберраций, тогда как эпиталон оказывал четкий антимутагенный эффект. Антимутагенный эффект эпиталона на мышей SAM и SHR может быть обусловлен большей, по сравнению с мелатонином, способностью этого препарата тормозить образование свободных радикалов в клетках [2, 3, 11], которые, как известно, играют важную роль в механизмах старения и канцерогенеза [4].

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант № 03-04-49468

ЛИТЕРАТУРА

- Анисимов В.Н., Алимова И.Н., Батурин Д.А. и др. Влияние эпиталона и вилона на развитие опухолей молочной железы у самок трансгенных мышей erbB-2/neu // Вопр. онкол.—2002.—Т. 48.—С. 57-60.
- Анисимов В.Н., Арутюнян А.В., Хавинсон В.Х. Мелатонин и эпиталамин угнетают процесс перекисного окисления липидов у крыс // Докл. РАН.—1996.— Т. 348.—С. 765—767.
- Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Заварзина Н.Ю. и др. Влияние пептидных биорегуляторов и мелатонина на показатели биологического возраста и продолжительность жизни у мышей // Успехи геронтол.—2000.—Вып. 4.—С. 88–96.
- Лю Б.Н. Старение, возрастные патологии и канцерогенез (Кислородно-перекисная концепция).—Алматы: КазНТУ, 2003.—808 с.
- Розенфельд С.В. Спонтанный мутагенез у мышей разных линий при старении // Успехи геронтол.—. 2001.—Вып. 8.—С. 44–49.
- Розенфельд С.В., Того Е.Ф., Михеев В.С. и др. Возрастная динамика частоты хромосомных повреждений у самцов мышей разных линий // Бюлл. экспер. биол.—2001.—Т. 131.—С. 568–570.
- Розенфельд С.В., Того Е.Ф., Михеев В.С. и др. Влияние эпиталона на частоту хросомных повреждений у мышей SAM с ускоренным старением // Там же.— 2002.—Т. 133.—С. 320–322.
- Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Пептидные биорегуляторы и старение.—СПб.: Наука, 2003.—223 с.
- Юнева М.О., Гусева Н.В., Болдырев А.А. Линия мышей SAM как модель процессов старения, вызываемого активными формами кислорода // Успехи геронтол.—2000.—Вып. 4.—С. 147–152.
- Anisimov V.N. Effects of exogenous melatonin a review // Toxicol. Pathol.—2003.—Vol. 31.—P. 589–603.
- Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. Small peptide-associated modulation of aging and longevity // Modulating Aging and Longevity / Ed. S.I.S.Rattan.—London: Kluwer Acad. Publ., 2003.—P. 279–301.
- Anisimov V.N., Alimova I.N., Baturin D.A. et al. Dosedependent effect of melatonin on life span and spontaneous tumor incidence in female SHR mice // Exper. Gerontol.—2003.—Vol. 38.—P. 449-461.
- Anisimov V.N., Alimova I.N., Baturin D.A. et al. The effect of melatonin treatment regimen on mammary adenocarcinoma development in HER-2/neu transgenic mice // Int. J. Cancer.—2003.—Vol. 103.—P. 300–305.
- Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Popovich I.G. et al. Effect of Epitalon on biomarkers of aging, life span and spontaneous tumor incidence in female Swiss-derived SHR mice // Biogerontology.—2003.—Vol. 4.—P. 193–202.
- Anisimov V.N., Zavarzina N.Y., Zabezhinski M.A. et al. Melatonin increases both life span and tumor incidence in female CBA mice // J. Gerontology: Biol. Sci.—2001.—Vol. 56A.—P. B311-B323.
- Gart J.J., Krewski D., Lee P.N. et al. Statistical Methods in Cancer Research, Vol. 3. The Design and

- Analysis of Long-Term Animal Experiments.—IARC Sci. Publ. No.79.—Lyon: IARC, 1986.
- Miller R.A., Harper J.M., Galecki A., Burke D.T. Big mice die young: early life body weight predicts longevity in genetically heterogenous mice // Aging Cell.— 2002.—Vol. 1.—P. 22–29.
- Reiter R.J., Melchiorri D., Sewerinek E. et al. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant // J. Pineal Res.—1995.—Vol. 18.—P. 1–11.
- Sprott R.L. A brief history of the development of animal models for aging research: The place of SAM // The SAM Model of Senescence / Ed. T.Takeda.—Excerpta Medica, 1994.—P. 29–32.
- Takeda T., Hosokawa M., Higuchi K. Senescence accelerated mouse (SAM): A novel murine model of accelerated senescence // J. Amer. Geriatr. Soc.— 1991.—Vol. 39.—P. 911–919.
- Turusov V.S., Mohr U. (Eds.) Pathology of Tumours in Laboratory Animals. Vol. 1. Tumours of the Mouse. 2nd Ed.—IARC Sci. Publ. No.111.—Lyon: IARC, 1994.—776 р. Поступила в редакцию 5.10.2004 г.

V.N.Anisimov¹, I.G.Popovich¹, M.A.Zabezhinsky¹, S.V.Rosenfeld², V.Kh.Khavinson³, A.V.Semenchenko⁴, A.I.Yashin⁵

EFFECT OF EPITALON AND MELATONIN ON LIFE SPAN AND SPONTANEOUS CARCINOGENESIS IN SENESCENCE ACCELERATED MICE (SAM)

¹N.N.Petrov Research Institute of Oncology, St.Petersburg;
²I.P.Pavlov State Medical University, St.Petersburg;
³Institute of Bioregulation and Gerontology, Russian Academy of Medical Sciences, North-Western Branch, St.Petersburg; St.Petersburg;
⁴Max Planck Research Institute of Demography, Rostok, Germany;
⁵Duke University, Durham, South Carolina, USA

Female senescence accelerated mice SAMP-1 (prone) and SAMR-1 (resistant) were exposed 5 times a week monthly to melatonin (with drinking water 20mg/ml during the night hours) or to s.c. injections of epitalon (Ala-Glu-Asp-Gly) at a single dose lmkg/mouse. Control mice were intact or exposed to injection of 0.1 ml normal saline. The body weight and temperature, food consumption, estrous function were monitored regularly. The life span and tumor incidence were evaluated as well. As age advanced, the weight increased whereas food consumption and body temperature did not change. There was no significant substrain difference in these parameters. Exposure to melatonin or epitalon also failed to influence those indices. As age advanced, the incidence of irregular estrous cycles increased both in SAMP-1 and SAMR-1, whereas the treatment with both melatonin and epitalon prevented such disturbances. SAMP-1 revealed some features of accelerated aging as compared to SAMR-1. The mean life span of the 10% of the last survivors among treated SAMP-1 was shorter than that of SAMR-1, aging rate increased and mortality doubling time decreased. There was a direct correlation between body mass of the two substrains at the age of 3 and 12 months matched by body mass increase and longer life span. Melatonin or epitalon treatment was followed by longer mean and maximum survival in the 10% of the last survivors among SAMP-1. Melatonin involved decreased aging rate and increased mortality doubling time. Malignant lymphomas predominated in SAM without any significant difference in frequency between the substrains. While melatonin failed to influence tumor incidence or term of detection in SAMP-1, neither did epitalon affect frequency. However, it was followed by longer survival in tumor-free animals No link between melatonin or epitalon treatment, on the one hand, and carcinogenesis, on the other, was reported in SAMR-1.