

ВЛИЯНИЕ РЫБЬЕГО ЖИРА НА РАЗВИТИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ТОЛСТОЙ КИШКИ, ВЫЗЫВАЕМЫХ МЕТИЛНИТРОЗОМОЧЕВИНОЙ В ОРГАНАХ-МИШЕНЯХ У КРЫС

В.Г. Беспалов, В.А. Александров

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург
197758, г. Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, 68, e-mail: bespalov_nio@mail.ru

Аннотация

Изучен игибирующий эффект рыбьего жира на развитие опухолей молочной железы и толстой кишки на модели многоорганного канцерогенеза, индуцируемого метилнитрозомочевинной (МНМ) у взрослых крыс-самок. МНМ растворяли в физиологическом растворе и вводили непосредственно в органы-мишени: однократные инъекции по 1 мг в каждую из 12 молочных желез, и этим же крысам делали 4 интравектальные инстилляций по 4 мг 1 раз в нед. В последующие 6 мес крысам вводили перорально зондом рыбий жир или подсолнечное масло (для сравнения): 5 дней в нед по 1 мл в день. К концу экспериментов (7 мес) в результате воздействия МНМ у крыс обнаружены опухоли в 85,7–92,9 %, причем более половины из них – множественные опухоли (чаще аденокарциномы) молочной железы и толстой кишки. Подсолнечное масло не оказывало значимого эффекта на канцерогенез. Рыбий жир по сравнению с группой МНМ-контроль значительно уменьшал частоту опухолей молочной железы – в 1,6 раза и их множественность – в 3,1 раза. Влияние рыбьего жира на развитие опухолей толстой кишки выразилось в уменьшении множественности новообразований в 1,6 раза, причем только по сравнению с группой МНМ + масло. Представляется перспективным дальнейшее изучение и применение рыбьего жира в качестве онкопротектора.

Ключевые слова: рыбий жир, метилнитрозомочевина, торможение канцерогенеза у крыс, опухоли молочной железы и толстой кишки.

Поиск средств, препятствующих возникновению и развитию рака, продолжается в различных направлениях, особенно среди факторов питания как наиболее удобных для практического применения [1, 18]. Показано, что потребление продуктов, содержащих омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), в частности рыбьего жира, приводит к снижению риска развития рака молочной железы, толстой кишки, предстательной железы и некоторых других новообразований [5]. Однако результаты эпидемиологических исследований по выяснению таких ассоциаций были не всегда однозначными [13, 21]. В эксперименте на различных моделях канцерогенеза омега-3 ПНЖК чаще оказывали тормозящее влияние [7], хотя в некоторых случаях протекторный эффект омега-3 ПНЖК был слабо выраженным [9, 14]. Поэтому актуально дальнейшее изучение эффекта рыбьего жира на канцерогенез и особенно тех органов, в патогенезе которых важную роль играют диетические факторы.

Целью исследования явилось изучение антиканцерогенной активности рыбьего жира на разработанной модели многоорганного канцерогенеза – молочной железы и толстой кишки, – индуцируемого у крыс с помощью введения N-метил-N-нитрозомочевинной (МНМ) в органы-мишени.

Материал и методы

Опыты были проведены на 198 крысах-самках местной разведения ЛИО, исследования проводились в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург) на протяжении нескольких десятилетий [3, 19]. Животные содержались в стандартных условиях и получали стандартный сбалансированный корм. Содержание жира в диете составляло около 5 %.

N-метил-N-нитрозомочевина в виде белого порошка закуплена у Sigma-Aldrich Co (USA, Germany). Рыбий жир, содержащий омега-3 ПНЖК (эйкозапентаеновую кислоту (20:5, n-3) – не менее 10 % и докозагексаеновую кислоту (22:6, n-3) – не менее 15 %, был предоставлен АОЗТ «Полиен» (г. Мурманск). В качестве препарата сравнения использовали нерафинированное подсолнечное масло из торговой сети.

Для индукции опухолей 98 крысам в возрасте 3,5 мес и начальным весом 180–190 г однократно вводили МНМ в ткань каждой из 12 молочных желез: по 1 мг МНМ в 0,1 мл физиологического раствора. На другой день после интрамаммарных инъекций этим же крысам были проведены 4 интравектальных инстилляций МНМ: 1 раз в нед по 4 мг МНМ в 0,5 мл физиологического раствора (глубина введения ректального зонда ~8 см от

ануса). Через 3 дня после последней инстилляций МНМ (на 31-й день эксперимента) подопытных и 100 контрольных животных разделили на 3 группы в зависимости от схемы воздействия: 1) МНМ-контроль – 28 крыс; 2) МНМ + подсолнечное масло – 35 крыс; 3) МНМ + рыбий жир – 35 крыс; 4) интактный контроль – 30 крыс; 5) контроль с введением подсолнечного масла – 35 крыс; 6) контроль с введением рыбьего жира – 35 крыс.

Рыбий жир и подсолнечное масло вводили перорально зондом 5 дней в нед по 1 мл в течение 6 мес. Затем оставшихся к этому сроку крыс (в возрасте 10,5 мес) из всех групп забивали парами эфира. Всех павших и забитых животных подвергали полной аутопсии. Органы с опухолями или подозрениями на опухолевый рост фиксировали в 10 % формалине, а затем подвергали стандартной гистологической обработке с окраской гематоксилин/эозином. Для статистического анализа использовали критерий χ -квадрат, точный метод Фишера и критерий t (Стьюдента).

Дизайн этих экспериментов согласован с этическим комитетом НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург).

Результаты исследования

В результате воздействия МНМ во всех трех группах еще до окончания опыта не менее половины животных (45,7–62,9 %) погибло, чаще всего от опухолей. В группах без воздействия МНМ у крыс, которым вводили рыбий жир или масло, не отмечалось видимых токсических эффектов, и гибель составила 6,7–11,4 %, в основном от интеркуррентных заболеваний (пневмония, энтероколит и др.).

К концу эксперимента (7 мес) в группах с введением МНМ у большинства крыс (85,7–92,9 %) зарегистрированы множественные опухоли мо-

лочной железы и толстой кишки, среди которых чаще всего были аденокарциномы (таблица). Среди новообразований других локализаций, зарегистрированных у половины и более животных, были диагностированы как опухоли, характерные для эффекта МНМ (злокачественные новообразования нервной системы и почек, а также лейкозы), так и неоплазмы, часто встречающиеся в контроле. В контрольных группах животных без введения МНМ (интактные, масло или рыбий жир) частота опухолей была гораздо ниже – 14,3–17,1 %, их спектр соответствовал спонтанным новообразованиям, которые обычно наблюдаются у крыс использованной разведения, – главным образом это доброкачественные опухоли гипофиза, молочной железы, преджелудка и матки [3, 19].

Анализ использования модифицирующих факторов на канцерогенез, вызванный МНМ, показал, что на общую частоту опухолей у крыс они не влияют. Однако рыбий жир значительно снижал общую множественность опухолей – в 1,7 раза (таблица). Кроме того, он оказывал ингибирующий эффект на возникновение и развитие опухолей молочной железы, индуцированных МНМ. У крыс в группе МНМ + рыбий жир по сравнению с группой МНМ-контроль были значимо снижены как частота опухолей молочной железы (в 1,6 раза), так и их множественность (в 3,1 раза), а по сравнению с группой МНМ + масло значимо снижена только множественность опухолей (в 2,5 раза), тогда как применение подсолнечного масла не приводило к подобным изменениям (таблица).

Влияние рыбьего жира и масла на канцерогенез толстой кишки было не столь однозначным. Так, показатели частоты и множественности новообразований толстой кишки в группе МНМ + рыбий жир были примерно такими же, как и в группе МНМ-контроль (таблица). Однако по сравнению с

Таблица

Влияние рыбьего жира на канцерогенез, вызываемый МНМ у крыс

Группа животных	Частота (число крыс с опухолями, %); количество опухолей (в скобках – аденокарциномы) и их множественность (коэффициент множественности)			
	Всего	Молочная железа ^а	Толстая кишка ^б	Прочие ^в
МНМ-контроль (n=28)	26 (92,9 %)	19 (67,9 %)	14 (50 %)	17 (60,7 %)
	94	47 (35)	23 (14)	24
	3,36 ± 0,43	1,68 ± 0,38	0,82 ± 0,24	0,86 ± 0,14
МНМ + подсолнечное масло (n=35)	32 (91,4 %)	19 (54,3 %)	22 (62,9 %)	18 (51,4 %)
	114	47 (32)	43 (25)	24
	3,26 ± 0,33	1,34 ± 0,2	1,23 ± 0,18	0,69 ± 0,08
МНМ + рыбий жир (n=35)	30 (85,7 %)	15 (42,9 %)*	17 (48,6 %)	18 (51,4 %)
	69	19 (12)	27 (15)	23
	1,97 ± 0,29* **	0,54 ± 0,12* **	0,77 ± 0,14**	0,66 ± 0,12

Примечание: распределение опухолей по гистотипу: ^а – в большинстве случаев аденокарциномы, реже фиброаденомы; ^б – в большинстве случаев аденокарциномы, реже аденомы; ^в – олигодендроглиома головного мозга, злокачественные невриномы тимуса и межреберного нерва, мезенхимальные опухоли почек, аденокарцинома двенадцатиперстной кишки, базофильные и хромофобная аденомы гипофиза, эндометриальные железистые полипы, папилломатоз преджелудка, переходноклеточный рак мочевого пузыря, лимфоцитарные и гранулоцитарные лейкозы, злокачественные фиброзные гистиоцитомы забрюшинного пространства и брыжейки кишечника. * – различия статистически значимы по сравнению с группой МНМ-контроль; ** – различия статистически значимы по сравнению с группой МНМ + подсолнечное масло (p<0,05–0,001).

группой МНМ + масло рыбий жир значимо снижал множественность опухолей толстой кишки – в 1,6 раза ($p < 0,05$), тогда как снижение частоты этих новообразований оказалось недостоверным. Следует отметить, что как рыбий жир, так и подсолнечное масло практически не влияли на проявление канцерогенеза в других органах (таблица).

Обсуждение

Таким образом, рыбий жир на использованной модели индукции опухолей молочной железы и толстой кишки у самок крыс путем контактного воздействия МНМ на органы-мишени тормозил канцерогенез, но эти явления носили однозначный характер. Наибольший антиканцерогенный эффект рыбий жир проявил в отношении опухолей молочной железы и гораздо меньший – при новообразованиях толстой кишки, в последнем случае различия определялись только по сравнению с группой крыс, получавших МНМ + масло. Подсолнечное масло как вещество сравнения в целом не проявило статистически значимых антиканцерогенных свойств, и, наоборот, отмечалась явная тенденция к стимуляции развития опухолей толстой кишки.

Полученные результаты согласуются с большинством данных литературы, где индукция опухолей указанных локализаций производилась с помощью органотропных канцерогенов. Так, на крысах и мышах использование рыбьего жира или диеты с высоким содержанием омега-3-ПНЖК заметно ингибировало развитие опухолей молочной железы, вызванных 7,12-диметилбенз(а) антраценом [6, 10], а также тормозило развитие новообразований толстой кишки, индуцированных азоксиметаном [17]. В опытах с трансгенными мышами, характеризующимися высокой частотой опухолей молочной железы [12] или толстой кишки [14], при скармливании рыбьего жира или диет с омега-3-ПНЖК не всегда наблюдалось ингибирование канцерогенеза. В этой связи подчеркнем, что эффективность торможения канцерогенеза и, наоборот, стимуляция его могут зависеть от общей калорийности диеты, соотношения омега-6 ПНЖК/омега-3 ПНЖК и других факторов, что было показано при анализе около сотни экспериментальных работ по раку молочной железы [9]. Для сравнения, омега-6 ПНЖК, как правило, стимулировали развитие опухолей [17].

Вызывание опухолей молочной железы и толстой кишки у одного и того же животного как

экспериментальной модели для оценки эффекта рыбьего жира выбрано нами сознательно, поскольку в развитии рака этих локализаций важную роль играет нарушение питания. В частности, по эпидемиологическим данным, дефицит ПНЖК омега-3 типа в пище повышает риск возникновения как рака молочной железы, так и толстой кишки [4]. Наоборот, преимущественное питание морепродуктами, богатыми омега-3 ПНЖК, обычно снижает риск развития рака. Именно этим объясняют низкую онкологическую заболеваемость в некоторых регионах, например у эскимосов Аляски и Гренландии [11, 15, 16]. При анализе смертности от рака молочной железы и колоректального рака в 24 странах Европы с точки зрения корреляции потребления рыбы и рыбьего жира была выявлена четкая обратная корреляция только у мужчин со злокачественными опухолями толстой кишки, которые потребляли эти продукты в течение последних 10 или 23 лет жизни [8]. Более того, в этой работе установлены гендерные различия для двух сравниваемых локализаций опухолей. Позднее С.Н. MacLean et al. [13] для оценки эффекта омега-3 ПНЖК на риск развития рака проанализировали все публикации (по корреляции случай-контроль, проспективные когортные исследования и другие) на эту тему за 1966–2005 гг. В частности, для рака молочной железы в 3 работах было установлено снижение риска, но в 1 – его повышение, а в 7 – не обнаружено значимой связи. Для колоректального рака только в 1 исследовании показано снижение риска и в 17 не выявлено связи.

В настоящее время применение онкопрофилактических средств, содержащих рыбий жир и омега-3 ПНЖК, вполне оправдано. Заметим, что их использование было эффективным и для лечения таких предопухолевых процессов, как дисплазии желудочно-кишечного тракта [2] и семейный полипоз кишечника [20]. При этом рыбий жир не рассматривается как самостоятельное средство, а может быть рекомендован в комплексной терапии указанных заболеваний. Представляется перспективным дальнейшее изучение рыбьего жира в качестве онкопротектора. Кроме того, заслуживает внимания и использование разработанной нами модели одновременной индукции множественных опухолей нескольких локализаций – молочной железы и толстой кишки, в особенности для изучения вопросов патогенеза и модифицирующей роли различных факторов в канцерогенезе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров В.А., Беспалов В.Г. Химиопрофилактика рака у пожилых // Клиническая геронтология. 2003. Т. 9, № 8. С. 38–50.
2. Сотникова Е.Н., Дракина Л.В., Исаев В.А., Ибрагимов В.Р., Бикбов Т.М., Лилянская И.Б., Соловьева Н.П., Александрова Л.М. Роль питания в профилактике и коррекции предопухолевых состояний в группах риска // Вопросы питания. 1993. № 4. С. 41–44.
3. Anisimov V.N., Pliss G.B., Iogannsen M.G., Popovich I.G., Romanov K.P., Monachov A.S., Averyanova T.K. Spontaneous tumors in outbred LIO rats // J. Exp. Clin. Res. 1989. Vol. 8. P. 254–262.

4. Bartsch H., Nair J., Owen R.W. Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers // Carcinogenesis. 1999. Vol. 20 (2). P. 2209–2218.
5. Berquin I.M., Edwards I.J., Chen Y.Q. Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids // Cancer Lett. 2008. Vol. 269 (2). P. 363–377. doi: 10.1016/j.canlet.2008.03.044.
6. Cameron E., Bland J., Marcuson R. Divergent effects of Omega-6 and Omega-3 fatty acids on mammary tumor development in C3H/Heston mice treated with DMBA // Nutr. Res. 1989. Vol. 9. P. 383–393.

7. *Cave W.T., Cave W.T.* Dietary n-3 (-3) polyunsaturated fatty acid effects on animal tumorigenesis // *FASEB J.* 1991. Vol. 5. P. 2160–2166.
8. *Caygill C.P., Hill M.J.* Fish, n-3 fatty acids and human colorectal and breast cancer mortality // *Eur. J. Cancer.* 1995. Vol. 4 (4). P. 329–332.
9. *Fay M.P., Freedman L.S., Clifford C.K., Midthune D.N.* Effect of different types and amounts of fat on the development of mammary tumors in rodents: a review // *Cancer Res.* 1997. Vol. 57 (18). P. 3979–3988.
10. *Karmali R.A., Donner A., Gobel S., Shimamura T.I.* Effect of n-3 and n-6 fatty acids on 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumorigenesis // *Anticancer Res.* 1989. Vol. 9. P. 1161–1168.
11. *Lanier A.P., Bender T.R., Blot W.J., Fraumeni J.F.Jr., Hurlburt W.B.* Cancer incidence in Alaska natives // *Int. J. Cancer.* 1976. Vol. 18. P. 409–412.
12. *Leslie M.A., Abdelmagid S.A., Perez K., Muller W.J., Ma D.W.* Mammary tumour development is dose-dependently inhibited by n-3 polyunsaturated fatty acids in the MMTV-neu(ndl)-YD5 transgenic mouse model // *Lipids Health Dis.* 2014. Vol. 13. P. 96. doi: 10.1186/1476-511-X-13-96.
13. *MacLean C.H., Newberry S.J., Mojica W.A., Khanna P., Issa A.M., Suttrop M.J., Lim Y.W., Traina S.B., Hilton L., Garland R., Morton S.C.* Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: a systematic review // *JAMA.* 2006. Vol. 295 (4). P. 403–415.
14. *Molin M., Berstad P., Benth J.S., Alexander J., Paulsen J.E., Almendingen K.* Effect of different degrees of hydrogenated fish oil on intestinal carcinogenesis in Min/+ mice // *Anticancer Res.* 2013. Vol. 33 (2). P. 477–483.
15. *Nielsen N.H., Hansen J.P.H.* Breast cancer in Greenland—selected epidemiological, clinical, and histological features // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1980. Vol. 98. P. 287–299.
16. *Nielsen N.H., Hansen J.P.* Gastric and colorectal cancer in Greenland. Diagnostic basis and minimum incidence // *Scand. J. Gastroent.* 1979. Vol. 14. P. 697–703.
17. *Reddy B.S., Burill C., Rigotty J.* Effect of diets high in omega-3 and omega-6 fatty acids on initiation and postinitiation stages of colon carcinogenesis // *Cancer Res.* 1991. Vol. 51. P. 487–491.
18. *Vargas A.J., Thompson P.A.* Diet and nutrient factors in colorectal cancer risk // *Nutr. Clin. Pract.* 2012. Vol. 27 (5). P. 613–623. doi: 10.1177/0884533612454885.
19. *Vinogradova I.A., Anisimov V.N., Bukalev A.V., Semenchenko A.V., Zabezhinski M.A.* Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rats // *AGING.* 2009. Vol. 1 (10). P. 855–865.
20. *West N.J., Clark S.K., Phillips R.K., Hutchinson J.M., Leicester R.J., Belluzzi A., Hull M.A.* Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis // *Gut.* 2010. Vol. 59 (7). P. 918–925. doi: 10.1136/gut.2009.200642.
21. *Zheng J.S., Hu X.J., Zhao Y.M., Yang J., Li D.* Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies // *BMJ.* 2013. Vol. 346. f. 3706. doi: 10.1136/bmj.f3706.

Поступила 20.11.14

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Беспалов Владимир Григорьевич, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург. E-mail: bespalov_niio@mail.ru. SPIN-код РИНЦ: 1920-1515

Александров Валерий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург. E-mail: alexandrov.valeri@yandex.ru

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

EFFECT OF FISH OIL ON DEVELOPMENT OF MAMMARY GLAND AND COLON TUMORS INDUCED BY METHYLNITROSOUREA IN TARGET ORGANS OF RATS

V.G. Bespalov, V.A. Alexandrov

N.N. Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health, St. Petersburg
68, Leningradskay Street, 197758-St. Petersburg, Pesochny, Russia, e-mail: bespalov_niio@mail.ru

Abstract

In experiments with adult female rats was studied effect of fish oil on development of mammary gland and colon tumors induced by methyl nitrosourea (MNU) using a multi-organ carcinogenesis model. MNU in saline solution administered directly into the target organs: one injection of 1 mg locally in each 12 mammary glands and four intrarectal instillations of 4 mg one time per week. Then rats were given fish oil or sunflower oil (control), 1 ml/rat per day five times a week by gavage for the consecutive 6 months. To the end of experiments when rats were sacrificed in groups with treatment of MNU tumors were detected in 85,7–92,9 %, more half of its were multiple tumors (more often adenocarcinomas) of mammary gland and colon. Sunflower oil did not have significant effect on the carcinogenesis. In rats from fish oil + MNU group compared with the MNU-control group the incidence and multiplicity of mammary tumors were significantly decreased by 1.6 and 3.1 times, correspondingly. Fish oil had less inhibitory effect on the development of colon tumors: decrease of tumor multiplicity (by 1.6 times) was detected only in comparison with MNU + sunflower oil group. These results are interesting for consequence study and use of fish oil as oncoprotector.

Key words: fish oil, methyl nitrosourea, inhibition of carcinogenesis in rats, tumors of mammary gland and colon.

REFERENCES

1. *Alexandrov V.A., Bepalov V.G.* Cancer chemoprevention in elderly // *Klinicheskaja gerontologija*. 2003. Vol. (8). P. 38–50. [in Russian]
2. *Sotnikova E.N., Drakina L.V., Isaev V.A., Ibragimov V.R., Bikbov T.M., Lisianskaia I.B., Soloveva N.P., Aleksandrova L.M.* The role of diet in the prevention and treatment of precancerous conditions in the risk groups // *Voprosy pitaniya*. 1993. № 4. P. 41–44. [in Russian]
3. *Anisimov V.N., Pliss G.B., Iogannsen M.G., Popovich I.G., Romanov K.P., Monachov A.S., Averyanova T.K.* Spontaneous tumors in outbred LIO rats // *J. Exp. Clin. Res.* 1989. Vol. 8. P. 254–262.
4. *Bartsch H., Nair J., Owen R.W.* Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers // *Carcinogenesis*. 1999. Vol. 20 (2). P. 2209–2218.
5. *Berquin I.M., Edwards I.J., Chen Y.Q.* Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids // *Cancer Lett.* 2008. Vol. 269 (2). P. 363–377. doi: 10.1016/j.canlet.2008.03.044.
6. *Cameron E., Bland J., Marcuson R.* Divergent effects of Omega-6 and Omega-3 fatty acids on mammary tumor development in C3H/Heston mice treated with DMBA // *Nutr. Res.* 1989. Vol. 9. P. 383–393.
7. *Cave W.T., Cave W.T.* Dietary n-3 (-3) polyunsaturated fatty acid effects on animal tumorigenesis // *FASEB J.* 1991. Vol. 5. P. 2160–2166.
8. *Caygill C.P., Hill M.J.* Fish, n-3 fatty acids and human colorectal and breast cancer mortality // *Eur. J. Cancer.* 1995. Vol. 4 (4). P. 329–332.
9. *Fay M.P., Freedman L.S., Clifford C.K., Midthune D.N.* Effect of different types and amounts of fat on the development of mammary tumors in rodents: a review // *Cancer Res.* 1997. Vol. 57 (18). P. 3979–3988.
10. *Karmali R.A., Donner A., Gobel S., Shimamura T.I.* Effect of n-3 and n-6 fatty acids on 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumorigenesis // *Anticancer Res.* 1989. Vol. 9. P. 1161–1168.
11. *Lanier A.P., Bender T.R., Blot W.J., Fraumeni J.F.Jr., Hurlburt W.B.* Cancer incidence in Alaska natives // *Int. J. Cancer.* 1976. Vol. 18. P. 409–412.
12. *Leslie M.A., Abdelmagid S.A., Perez K., Muller W.J., Ma D.W.* Mammary tumour development is dose-dependently inhibited by n-3 polyunsaturated fatty acids in the MMTV-neu(ndl)-YD5 transgenic mouse model // *Lipids Health Dis.* 2014. Vol. 13. P. 96. doi: 10.1186/1476-511-X-13-96.
13. *MacLean C.H., Newberry S.J., Mojica W.A., Khanna P., Issa A.M., Sattorp M.J., Lim Y.W., Traina S.B., Hilton L., Garland R., Morton S.C.* Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: a systematic review // *JAMA.* 2006. Vol. 295 (4). P. 403–415.
14. *Molin M., Berstad P., Benth J.S., Alexander J., Paulsen J.E., Almendinger K.* Effect of different degrees of hydrogenated fish oil on intestinal carcinogenesis in Min/+ mice // *Anticancer Res.* 2013. Vol. 33 (2). P. 477–483.
15. *Nielsen N.H., Hansen J.P.H.* Breast cancer in Greenland--selected epidemiological, clinical, and histological features // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1980. Vol. 98. P. 287–299.
16. *Nielsen N.H., Hansen J.P.* Gastric and colorectal cancer in Greenland. Diagnostic basis and minimum incidence // *Scand. J. Gastroent.* 1979. Vol. 14. P. 697–703.
17. *Reddy B.S., Burill C., Rigotty J.* Effect of diets high in omega-3 and omega-6 fatty acids on initiation and postinitiation stages of colon carcinogenesis // *Cancer Res.* 1991. Vol. 51. P. 487–491.
18. *Vargas A.J., Thompson P.A.* Diet and nutrient factors in colorectal cancer risk // *Nutr. Clin. Pract.* 2012. Vol. 27 (5). P. 613–623. doi: 10.1177/0885433612454885.
19. *Vinogradova I.A., Anisimov V.N., Bukalev A.V., Semenchenko A.V., Zabezhinski M.A.* Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rats // *AGING.* 2009. Vol. 1 (10). P. 855–865.
20. *West N.J., Clark S.K., Phillips R.K., Hutchinson J.M., Leicester R.J., Belluzzi A., Hull M.A.* Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis // *Gut.* 2010. Vol. 59 (7). P. 918–925. doi: 10.1136/gut.2009.200642.
21. *Zheng J.S., Hu X.J., Zhao Y.M., Yang J., Li D.* Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies // *BMJ.* 2013. Vol. 346. f. 3706. doi: 10.1136/bmj.f3706.

ABOUT THE AUTORS

Bespalov Vladimir Grigorevich, MD, DSc, Professor, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg. E-mail: bespalov_niio@mail.ru

Aleksandrov Valerij Anatolevich, MD, DSc, Professor, Principal Investigator, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg. E-mail: alexandrov.valeri@yandex.ru