

*П.Е. Григорьев
А.М. Вайсерман
Л.В. Мехова
М.Ю. Болгов
О.Ф. Безруков*

Таврический гуманитарно-экологический институт

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Институт геронтологии НАМН Украины

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев, Украина

Ключевые слова: *рак щитовидной железы, геомагнитная активность, пренатальный период, фактор риска.*

ГЕОМАГНИТНАЯ АКТИВНОСТЬ КАК ФАКТОР РИСКА РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ГИПОТЕЗЫ, РАСЧЕТЫ, ОБОСНОВАНИЕ)

Резюме. Проанализированы данные о колебаниях геомагнитной активности (ГМА) в течение гаметогенеза и эмбриогенеза 5273 жителей Украины, родившихся в 1903–1998 гг., у которых в 1979–2006 гг. был диагностирован рак щитовидной железы (РЩЖ), по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы из украинской популяции. Оказалось что как у мужчин, так и у женщин риск развития РЩЖ существенно зависит от ГМА: последняя была значимо (по критерию Вилкоксона) снижена на 4-й неделе после недели зачатия лиц, заболевших РЩЖ. На данном этапе пренатального развития происходит закладка щитовидной железы, и ее структуры особо чувствительны к действию внешних факторов. Поэтому сниженная ГМА во время закладки щитовидной железы может рассматриваться как один из факторов риска развития РЩЖ.

Согласно современным данным [1] очаговые образования щитовидной железы (ЩЖ) наблюдаются у 5% населения мира (и почти у 50% женщин в возрасте старше 50 лет). В последние десятилетия отмечается значительный рост частоты заболеваний этого органа не только у взрослого населения, но и у детей. Проблема роста заболеваемости раком ЩЖ (РЩЖ) особенно актуальна в Украине, где наблюдается значительное увеличение количества случаев РЩЖ после аварии на Чернобыльской атомной электростанции [2]. В этих условиях установление экологических факторов риска возникновения РЩЖ является важной междисциплинарной задачей. Среди установленных физических факторов риска развития РЩЖ выделяют ультрафиолетовое и ионизирующее излучение [3, 4]. В недавнем исследовании на материале медицинской статистики Крыма за 1981–2006 гг. установлено, что и заболеваемость различными формами зоба в значительной степени коррелируют со среднегодовыми показателями температуры воздуха и солнечной активности [5].

Известно, что фактором риска развития различных патологий могут быть любые отклонения от среднего уровня геомагнитных показателей на определенных этапах раннего онтогенеза [6–10]. Еще до зачатия внешние факторы способны влиять на свойства будущего организма через воздействие на процессы, происходящие в половых клетках родителей [11–13]. Однако вклад колебаний характеристик геомагнитных факторов в течение пренатального периода в развитие рака (в том числе РЩЖ) исследован недостаточно.

Цель исследования — изучение связи возникновения РЩЖ с особенностями гелиогеофизической обстановки в период раннего онтогенеза.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной базой данных исследования послужила информация из амбулаторных карт больных РЩЖ (преимущественно карциномы), получавших лечение и наблюдавшихся в Институте эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины (Киев). Исследованная выборка включала 5273 человека с верифицированным РЩЖ, из них 4151 женщина и 1122 мужчины. Интервал дат рождения участников выборки — 1903–1998 гг.; интервал дат установления диагноза — 1979–2006 гг., медианные значения возраста установления диагноза — 35 лет для мужчин и 36 лет для женщин.

Для каждого случая из выборки рассматривали показатели гелиогеофизической обстановки на различных этапах гаметогенеза и эмбриогенеза. Обработку данных проводили с помощью метода наложенных эпох [14], который позволяет определять время и направленность действия фактора, систематически действующего на определенный процесс. Точкой отсчета времени развития служила неделя зачатия: от даты рождения вычитали 266 дней (столько в среднем составляет интервал от зачатия до рождения [15]), затем включали в нулевую неделю интервал дат в окрестности ± 3 сут от гипотетической даты зачатия. Относительно нулевой недели (недели зачатия), даты «до» и «после» зачатия также группировали по неделям. Общий рассматриваемый интервал в каждом случае со-

ставлял срок от -13 нед до $+38$ нед относительно нулевой недели (когда с наиболее высокой вероятностью произошло зачатие), то есть интервал от -94 сут перед зачатием по 270 сут после зачатия.

В качестве показателя геомагнитной активности (ГМА) использовали аа-индекс, ежесуточные значения которого были получены из открытой для исследователей базы данных «National Oceanic and Atmospheric Administration» (США) (<ftp://ftp.ngdc.noaa.gov/STP/>). Вычисления проводили в системе программирования *Matlab 6.0*. Поскольку распределение аа-индекса отличается от нормального (приближаясь к логнормальному), его исходные значения преобразовывали по формуле: $\ln(aa + 1)$. В течение 11-летнего цикла солнечной активности средние величины ГМА существенно варьируют, поэтому для исключения артефактных результатов, ряды индексов нормировали следующим образом: из каждого ряда вычитали линейный тренд, после чего ряд почленно делили на величину своего среднеквадратичного отклонения.

В качестве контрольной группы была использована выборка из 104 327 человек (по данным ЗАГС 5 районов г. Киева и г. Вышгорода), родившихся на протяжении того же периода времени, что и обследованная выборка больных РЩЖ. При помощи генератора случайных чисел из этой выборки для каждого года рождения случайным образом отбирали такое же количество дат рождения, как в группе больных РЩЖ (5273 человека), отдельно для лиц каждого пола.

Для сравнения вариаций гелиогеофизических индексов на каждой неделе гаметогенеза и эмбриогенеза применяли непараметрический критерий Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют, что как у мужчин, так и у женщин риск развития РЩЖ зависит от ГМА во время эмбриогенеза. На рис. 1 представлены колебания аа-индекса в течение гаметогенеза и эмбриогенеза больных РЩЖ и контрольной группы. На рис. 2 представлен уровень статистической значимости различий в величине и направлении колебаний аа-индекса ГМА в группе больных РЩЖ по сравнению со значениями контрольной группы. Наибольшие различия (по двустороннему критерию Вилкоксона) наблюдаются на 4-й неделе после недели зачатия: ГМА в группе больных РЩЖ снижена в этот период. Следует отметить, что именно на данном отрезке пренатального развития происходит закладка ЩЖ [16, 17].

При анализе возможного действия гелиогеофизических факторов на различные структуры зародыша следует исходить из общих положений учения П.Г. Светлова [18] о критических периодах развития, а также теории E. Schwalbe [19] о тератогенетических терминационных периодах. Во время критических периодов в эмбриогенезе зародыш отличается повышенной чувствительностью к повреждающему дей-

ствию факторов внешней среды; морфологические аномалии развития возникают вне зависимости от природы воздействующего агента, а специфичны по времени воздействия. Критические периоды совпадают с периодами наиболее интенсивного формирования органов; тератогенный фактор может привести к развитию порока лишь в том случае, если он действовал до окончания формирования определенного органа. Если время действия выявленного повреждающего фактора совпадает с данным периодом, то этот фактор может быть принят как вероятная причина врожденного порока [20].

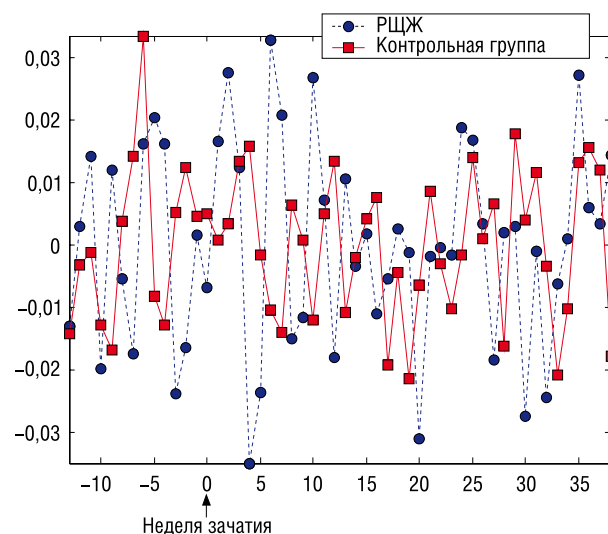


Рис. 1. Колебания ГМА в течении периодов гаметогенеза и эмбриогенеза больных РЩЖ и контрольной группы. По оси абсцисс — время (нед) относительно вероятной даты зачатия. Нулевая точка — неделя зачатия (интервал ± 3 сут относительно вероятной даты зачатия). По оси ординат — изменения аа-индекса ГМА (усл. ед.)

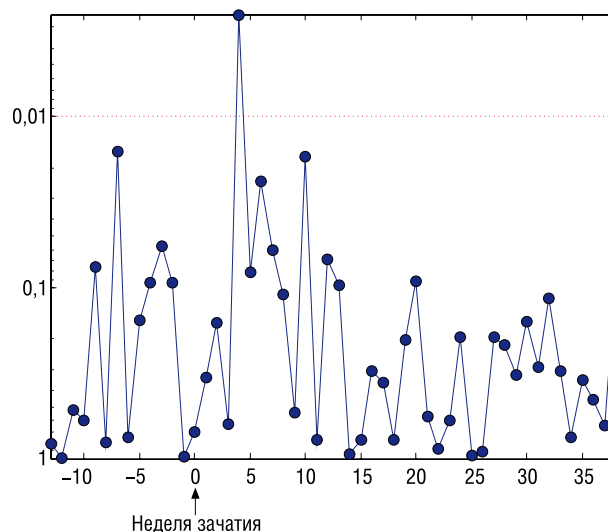


Рис. 2. Уровень статистической значимости различий аа-индекса ГМА в течение периодов гаметогенеза и эмбриогенеза больных РЩЖ и лиц из контрольной группы. По оси абсцисс — время (нед) относительно вероятной даты зачатия, по оси ординат — уровень значимости различий по критерию Вилкоксона в обратной шкале десятичного логарифма. Пунктирной линией отмечен уровень статистической значимости $p = 0,01$

Можно предположить, что снижение ГМА на этапе закладки ЩЖ (когда данный орган наиболее чувствителен к внешним факторам) является одним из экологических факторов риска развития ее патологий, в данном случае — РЩЖ. Работы многих авторов свидетельствуют, что природная гипогеомагнитная среда является мощным действующим фактором в период пренатального развития организма человека [21]. В контексте настоящего исследования примечательны результаты В.А. Ямшанова о влиянии ГМА в пренатальный и ранний постнатальный периоды на риск возникновения рака различных локализаций у взрослого человека. К таким видам рака относятся: рак молочной железы, легкого, мочевого пузыря, печени, почки, гипофиза, яичника, предстательной железы, лимфомы Ходжкина, неходжкинские лимфомы, меланомы и базально-клеточный рак кожи, рак желудка. Однако для рака пищевода, шейки матки, колоректальных раков, а также РЩЖ не выявлено зависимости от колебаний ГМА в течение пренатального периода [22–24].

Напрямую сопоставить эти данные с результатами, полученными нами, не представляется возможным: в качестве единицы дискретизации в цитированных работах использовали месяцы, а не недели, как в нашем исследовании. В то же время из анализа данных, представленных на рис. 1, видно, что в течение 3–6-й недели относительно недели зачатия наличествуют как максимальные, так и минимальные показатели ГМА, что при усреднении за месяц нивелирует эффекты ее колебаний. Этим, в частности, можно объяснить отрицательный результат В.А. Ямшанова относительно РЩЖ.

Среди возможных механизмов влияния сниженной ГМА на ранних стадиях онтогенеза на риск последующего возникновения рака следует прежде всего упомянуть гипотезу В.А. Ямшанова. При низком уровне ГМА в пренатальный период в организме матери и плода наблюдается повышенный уровень распада макрофагов и некоторых других гранулоцитов, сопровождаемый образованием окиси азота. В свою очередь повышенный уровень окиси азота в тканях плода индуцирует активность генов, связанных с системой детоксикации. Во взрослых лиц при нормальном и повышенном уровне ГМА система детоксикации организма справляется с избытком окиси азота в крови. При высокой ГМА в пренатальный период в организме матери и плода распад гранулоцитов тормозится, окиси азота образуется мало, и система детоксикации оказывается дефектной. Поэтому у взрослых при низком и нормальном уровне ГМА в крови образуется избыточное количество окиси азота, которое вследствие своей нитрозирующей способности образует ряд N-нитрозосоединений, являющихся тканеспецифическими канцерогенами [24].

Со сниженной ГМА коррелирует возрастание интенсивности космических лучей; вероятно возбуждение определенных типов микропульсаций геомагнитного поля (Pc1, Pc4) [25]. Показана высокая

биотропность этих факторов по отношению к различным физиологическим процессам в организме человека [10, 25, 26]. В современных исследованиях, подытоженных в обзоре [27], установлены конкретные молекулярные механизмы развития опухолей ЩЖ вследствие мутаций, обуславливающих структурную активацию специфических сигнальных каскадов. При этом фенотипические отличия опухолей (метастазирование, дифференцировка и пр.) могут быть обусловлены разным онкогенным потенциалом генетических дефектов как внутри одного сигнального каскада, так и активацией других. В связи с этим уместно предположить, что физические факторы, сопряженные со сниженной ГМА на стадиях закладки ЩЖ способны (напрямую или через изменение состояния организма матери) влиять на экспрессию генов в данном органе, определяя тем самым его предрасположенность к мутациям, приводящим к развитию РЩЖ. Еще один из путей воздействия гелиогеофизических факторов в пренатальный период может быть связан с их возможным влиянием на процессы морфогенеза [28, 29].

ВЫВОДЫ

1. Выявлена статистически значима связь заболевания РЩЖ со сниженной ГМА в течение 4-й недели после зачатия.
2. Тератогенетический эффект данного экологического фактора может быть обусловлен специфичностью времени его действия, поскольку на 4–5-й недели пренатального развития происходит закладка щитовидной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хирургия щитовидной железы: за и против. Здоров'я України 2006; **14** (1): <http://www.health-ua.com/articles/1352.html>.
2. Tronko ND, Bogdanova T, Komissarenko IV, et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl nuclear accident. Cancer 1999; **86** (1): 149–56.
3. Добромыслова ОП, Эльберт ГЛ. К вопросу о состоянии компенсаторных механизмов при действии ультрафиолетовой радиации на организм. В: Система адаптации человека и внешняя среда. Ленинград: Наука, 1975: 64–5.
4. Аристархов РВ. Особенности хирургической патологии щитовидной железы в йоддефицитном регионе, загрязненной радионуклидами [Автореф дис... канд мед наук]. Рязань: Рязанский государственный медицинский университет, 2002. 32 с.
5. Безруков ОФ, Григорьев ПЕ. Связь заболеваемости уловым и токсическим зобом в крымской популяции с гелиометеофакторами. Таврич мед-биол вест 2007; **10** (4): 12–6.
6. Исхаков ВП. К проблеме влияния солнечной активности на психические заболевания. В: Солнце, электричество, жизнь. Москва: Наука, 1972: 70–1.
7. Трофимов АВ, Теркулов РА, Золотова ТИ. Анализ нарушений нейропсихологических функций человека в зависимости от гелиогеофизической обстановки пренатального развития. Вест МИКА 1998; **5**: 77–83.
8. Леонов ВП, Крикунова НИ, Назаренко ЛП и др. Уровень врожденных пороков развития в Томской популяции и действия геофизического фактора. Сибир мед журн 2000; **4**: 26–31.
9. Григорьев ПЕ, Хорсева НИ. Геомагнитная активность и эмбриональное развитие человека. Биофизика 2001; **46** (5): 919–21.
10. Stoupe EG, Frimer H, Appelman Z, et al. Chromosome aberration and environmental physical activity: Down syndrome and

solar and cosmic ray activity, Israel, 1990–2000. *Int J Biometeorol* 2005; **50** (1): 1–5.

11. **Juckett DA, Rosenberg B.** Correlation of human longevity oscillations with sunspot cycles. *Radiat Res* 1993; **133** (3): 312–20.

12. **Волчек ОД.** Адаптивные типы человека во времени. Тез докл VII межд конф «Космос и биосфера». Судак, 2007: 86–7.

13. **Григорьев ПЕ, Кодунов ЛА.** О возможном влиянии гелиогеофизических факторов на гаметогенез и эмбриогенез человека. Тез III межд конгр «Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине». Санкт-Петербург, 2003: 102–3.

14. **Мустель ЭР.** Метод наложения эпох. Бюлл Науч Информ Астроном Совета АН СССР 1968; **10**: 8.

15. **Sadler TW.** Langman's medical embryology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 481 p.

16. **Бодемер Ч.** Современная эмбриология. Москва: Мир, 1971. 446 с.

17. **Волкова ОВ, Пекарский МИ.** Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. Москва: Медицина, 1976. 415 с.

18. **Светлов ПГ.** Физиология (механика) развития. Т. 2. Внутренние и внешние факторы развития. Ленинград: Наука, 1978. 264 с.

19. **Schwalbe E.** Die Morphologie die Missbildungen des Menschen und der Tiere: eine Lehrbuch für Morphologen, Physiologen, praktische Ärzte und Studierende. Teil 1, Allgemeine Missbildungslehre (Teratologie). Jena: Verlag von Gustav von Fischer, 1906. 410 s.

20. **Кириллова ИА, Кравцова ГИ, Кручинский ГВ и др.** Тератология человека. Руководство для врачей. Москва: Медицина, 1991. 480 с.

21. **Казначеев ВП, Трофимов АВ.** Очерки о природе живого вещества и интеллекта на планете Земля. Проблемы космопланетарной антропоэкологии. Новосибирск: Наука, 2004. 312 с.

22. **Ямшанов ВА.** Геомагнитные вариации в раннем онтогенезе как фактор риска онкопатологии. *Вопр онкол* 2003; **49** (5): 608–11.

23. **Ямшанов ВА, Анисимов ВВ.** Геомагнитные вариации в пре- и ранней постнатальный период как фактор риска возникновения злокачественной меланомы и базально-клеточного рака. *Вопр онкол* 2005; **49** (3): 366–8.

24. **Ямшанов ВА.** Геомагнитные поля в пренатальном периоде и рак у взрослых. *Вопр онкол* 2007; **53** (2): 181–4.

25. **Владимирский БМ, Темурьянц НА.** Влияние солнечной активности на биосферу-ноосферу (Гелиобиология от АЛ Чижевского до наших дней). Москва: МНЭПУ, 2000. 374 с.

26. **Бреус ТК, Рапопорт СИ.** Возрождение гелиобиологии. *Природа* 2005; **9**: 54–62.

27. **Фюрер Д.** Генетика доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы. *Thyroid Internation* 2006; **2**: 16 с.

28. **Гурвич АГ.** Теория биологического поля. Москва: Госиздат, 1944. 155 с.

29. **Оловников АМ.** Принтомерная гипотеза морфогенеза: создавая эмбрион, клетки синтезируют транзиторные «перихромосомные» ДНК-содержащие органеллы, необходимые для интерпретации позиционной информации. *Геофиз процес биосфер* 2005; **4** (1/2): 62–70.

GEOMAGNETIC ACTIVITY AS RISK FACTOR OF THYROID CANCER (HYPOTHESES, ESTIMATION, SUBSTANTIATION)

P.Ye. Grigoryev, A.M. Vaiserman, L.V. Mekhova, M.Yu. Bolgov, O.F. Bezrukov

Summary. *Changes of geomagnetic activity during the gametogenesis and embryogenesis of 5273 people born at 1903–1998 with diagnosed thyroid cancer at 1979–2006 were analyzed in comparison with the same parameters of the control group from Ukrainian population. Either at men and women risk of thyroid cancer depends from geomagnetic activity, which is decreased at 4 week after a week of conception ($p = 0,0025$ by Wilcoxon criterion) of diseased people. At this stage of prenatal development a thyroid gland is starting to form, thus its structures are especially sensitive to the external factors. That is why decreased geomagnetic activity may become a risk factor of the thyroid cancer.*

Key Words: thyroid cancer, geomagnetic activity, prenatal period, risk factor.

Адрес для переписки:

Григорьев П.Е.

95015, Симферополь, ул. Севастопольская, 62А

Таврический гуманитарно-экологический

институт

E-mail: 33946@mail.ru