

*А.М. Вайсерман
З.П. Федоренко
Е.Л. Горюх
А.Ю. Рыжов
Н.М. Кошель
Л.В. Мехова
В.А. Савинова
П.Е. Григорьев
В.П. Войтенко*

ГУ «Институт геронтологии»

*Национальный институт рака
МЗ Украины, Киев*

*Таврический гуманитарно-
экологический институт,
Симферополь, Украина*

Ключевые слова: *канцер-регистр,
рак желудка, сезонность, месяц
рождения, пре- и постнатальное
развитие, косинор-анализ.*

РАК ЖЕЛУДКА И СЕЗОННОСТЬ РОЖДЕНИЯ (ПО ДАННЫМ НАЦИОНАЛЬНОГО КАНЦЕР- РЕГИСТРА УКРАИНЫ)

Резюме. *Осуществлено исследование сезонности рождения больных раком желудка (РЖ) в 8 областях Украины. Выявлены статистически значимые отличия распределения по месяцам рождения больных РЖ (n = 31 138) от соответствующего распределения в референтной группе (n = 9 652 900). Как показали результаты косинор-анализа сезонных различий рождаемости, пик рождаемости как мужчин, так и женщин, больных РЖ, приходится на февраль, а минимум (надир) — на май (у мужчин) и июнь (у женщин). Высказывается предположение, что сезонные отличия рождаемости пациентов с РЖ и людей из соответствующих референтных выборок свидетельствуют о зависимости предрасположенности к РЖ от средовых факторов, действующих на организм на протяжении его пре- и постнатального развития.*

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в многочисленных эпидемиологических исследованиях получены подтверждения того, что риск развития многих заболеваний зависит от условий, в которых проходило пре- и постнатальное развитие человека [1]. Показано, что «окна чувствительности» в периоде раннего развития закрываются достаточно рано [2], и последующие воздействия оказывают намного меньшее влияние на формирование фенотипических характеристик организма, в том числе и на его здоровье или, наоборот, склонность к тем или иным заболеваниям. Своеобразным «индикатором» условий пре- и постнатального развития является месяц рождения человека, а изучение заболеваемости у людей, родившихся в разные сезоны (месяцы) года является одним из эффективных исследовательских инструментов, позволяющих анализировать ассоциации между условиями раннего онтогенеза и состоянием здоровья в зрелом возрасте [3]. Использование подобного подхода особенно продуктивно в отношении людей, родившихся до наступления индустриальной эры, позволившей сгладить зависимость людей от климатических факторов (температуры, влажности, инсоляции) и в значительной степени зависящих от них режима питания и вирусных инфекций. Выраженная сезонность рождения неоднократно описана в отношении людей, склонных к шизофрении [4], сахарному диабету 1-го типа [5, 6], а также к ряду других заболеваний.

Основными средовыми факторами, являющимися триггерами и модификаторами процессов раннего онтогенеза и приводящими к канцерогенезу на поздних этапах жизни, наиболее часто называют повышенный уровень пестицидов и гербицидов

[7], недостаточность витамина D [8, 9], а также некоторые инфекционные заболевания [10, 11] в период внутриутробного развития. Все эти факторы имеют достаточно выраженные сезонные различия, поэтому можно ожидать, что сезонность рождения должна выявляться и для различных видов онкопатологии. Сезонность рождения людей с различными формами рака действительно описана в большом количестве работ. Показано, что от сезона рождения зависит предрасположенность к лейкемии [12, 13], злокачественным новообразованиям мозга у детей [7, 11] и взрослых [14], раку легкого [15], молочной железы [16] и яичек [10, 17]. Общим методологическим недостатком всех данных исследований является небольшой размер изученных выборок (обычно не превышающий нескольких сотен человек). В отличие от предыдущих испытаний подобного рода, мы осуществили широкомасштабное исследование сезонности рождения больных раком желудка (РЖ) в 8 областях Украины.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании использовали данные автоматизированного Национального канцер-регистра Украины, созданного на основании приказа МОЗ Украины № 10 от 30.12.1996 г. «О создании Национального канцер-регистра Украины» на базе Института онкологии НАМН Украины. Для анализа были отобраны анонимные данные людей, больных РЖ, родившихся в 1900–1979 гг. и проживавших на момент постановки диагноза на территории Украины. Исследованная выборка включала 31 138 человек, из них 18 409 мужчин и 12 729 женщин, проживающих в 8 областях Украины, которые представляют все ее регионы: западный — Тернопольская и Ровенская,

восточный — Харьковская и Луганская, центральный — Черкасская и Винницкая, северный — Черниговская и южный — Херсонская. В качестве референтного стандарта использованы деперсонализированные данные Всеукраинской переписи населения 2001 г., предоставленные для анализа Госкомстатом Украины. В соответствии с данными переписи, в 2001 г. в этих областях проживали 13,2 млн. человек, то есть около 27,2 % населения Украины. Референтная популяция включала 9 652 900 человек, из них 4 224 095 мужчин и 5 428 805 женщин, родившихся в тех же областях в 1900–1979 гг.

Сезонность рождаемости в сравниваемых популяциях определяли с помощью стандартного метода конструирования псевдокогорт (вычисления количества лиц, родившихся в каждом из месяцев года на протяжении всего периода исследования). Для каждого месяца рождения рассчитано отношение наблюдаемых (Н) частот рождаемости лиц с РЖ к ожидаемым (О) частотам (Н/О). Ожидаемые частоты в каждой из сопоставляемых групп были рассчитаны с помощью формулы:

$$O = \alpha \cdot \beta / \delta,$$

где α — число людей, родившихся на протяжении определенного месяца в референтной популяции; β — общее число лиц с РЖ;

δ — общее число людей в референтной популяции.

Для сравнения эмпирических и теоретических распределений частот по месяцам рождения в группах лиц с РЖ и в соответствующих референтных группах использован критерий χ^2 .

Для выявления ритмических составляющих цирканнуальной (сезонной) динамики показателя Н/О использован косинор-анализ, который позволяет осуществлять аппроксимацию рядов наблюдений косинусоидами [18]. Для аппроксимации значений Н/О использована косинусоидальная модель:

$$H/O(t) = M + A \cdot \cos(\omega t + \varphi),$$

где $H/O(t)$ — H/O для лиц, родившихся в месяце с порядковым номером t ; M — мезор (средний уровень колебаний, для $H/O = 1$); φ — акрофаза (фаза максимума); A — амплитуда (половина величины различий между точками максимума и минимума); $\omega = 2\pi/12$ — циклическая частота. Параметры модели рассчитывали при помощи стандартного метода наименьших квадратов [20]. Для оценки адекватности модели определяли коэффициент детерминации R^2 и уровень значимости (p) его отличия от 0 (отсутствие сезонного ритма).

Все расчеты осуществлены с помощью статистических пакетов «Statistica 6.0» и «Matlab 6.5».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлены статистически значимые отличия распределений по месяцам рождения больных РЖ от соответствующих распределений в референтных группах (мужчины: $\chi^2 = 56,29$, $p < 0,0001$; женщины: $\chi^2 = 32,32$, $p < 0,001$). Различия распределений по месяцам рождения лиц, больных РЖ, и людей из

соответствующих референтных популяций выявлены во всех исследованных областях Украины, кроме Харьковской и Черниговской (причины такого исключения неясны, целесообразно их дальнейшее исследование) (таблица).

Таблица
Различия распределений по месяцам рождения лиц, больных РЖ, и людей из соответствующих референтных популяций в 8 областях Украины

Область	n	χ^2	p
Винницкая	5079	30,89	0,001
Харьковская	4270	12,61	0,320
Херсонская	3289	40,96	< 0,001
Ровенская	1334	23,42	0,015
Черниговская	3366	18,66	0,067
Черкасская	3438	35,72	< 0,001
Хмельницкая	3417	69,42	< 0,001
Луганская	6945	28,92	0,002

n — количество больных РЖ в данной области (мужчины и женщины).

Как показали результаты косинор-анализа сезонных различий рождаемости, у мужчин, больных РЖ, пик (максимум функции) приходится на 1 февраля, а надир (минимум функции) — на 23 мая ($R^2 = 0,48$, $p < 0,02$) (рис. 1), у женщин пик приходится на 7 февраля, а надир — на 21 июня ($R^2 = 0,51$, $p < 0,01$) (рис. 2).

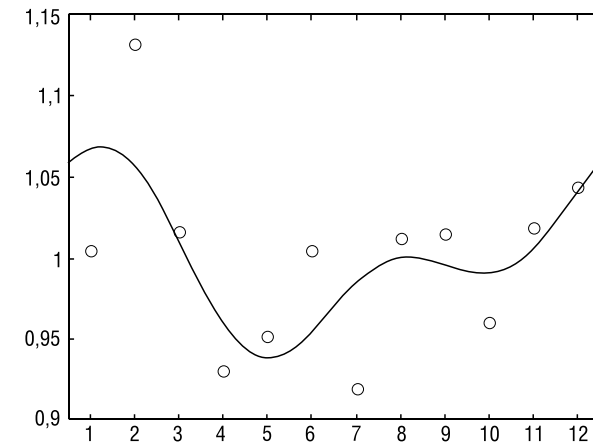


Рис. 1. Годичная (сезонная) динамика отношения наблюдаемых (Н) частот рождаемости больных РЖ к ожидаемым (О) частотам у мужчин, родившихся в Украине за период 1900–1979 гг. По оси абсцисс — месяц рождения, по оси ординат — Н/О

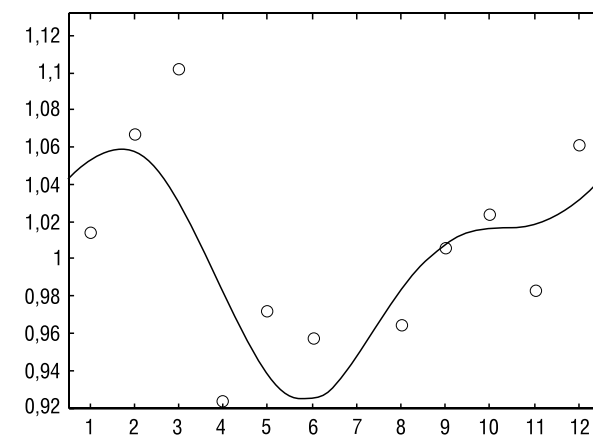


Рис. 2. Годичная (сезонная) динамика отношения наблюдаемых (Н) частот рождаемости больных РЖ к ожидаемым (О) частотам у женщин, родившихся в Украине за период 1900–1979 гг. По оси абсцисс — месяц рождения, по оси ординат — Н/О

Выявленные нами сезонные отличия рождаемости пациентов с РЖ и людей из соответствующих референтных выборок свидетельствуют о зависимости предрасположенности к РЖ от средовых факторов, действующих на организм на протяжении его пре- и постнатального развития. Во многих работах показано, что влияние этих факторов может индуцировать эпигенетические модификации (изменения функции гена, не связанные с изменением структуры его ДНК, стойко воспроизводящиеся в ряду клеточных поколений даже после устранения индуцировавшего их стимула) [19]. В последние годы получено большое количество доказательств того, что эпигенетические процессы играют важную роль при развитии рака [20]. Можно предположить, что индуцированные в раннем онтогенезе эпигенетические изменения фиксируются по механизму импринтинга [21], и некоторые из них могут быть причиной канцерогенеза на поздних этапах жизни людей, когда мощностная иммунная система начинает снижаться [22].

Интересно, что выявленный нами характер сезонности рождения пациентов, больных РЖ, противоположен сезонному паттерну рождаемости пациентов с диабетом 2-го типа, выявленному нами ранее [23]. Среди больных РЖ максимум предрасположенности к заболеванию демонстрируют люди, родившиеся зимой, а минимум — родившиеся в конце весны — начале лета. У больных диабетом 2-го типа картина полностью противоположна: максимум предрасположенности выявлен у родившихся в мае, а минимум — в декабре. Такой противоположный характер зависимости к этим заболеваниям от условий раннего развития, возможно, связан с различием у этих людей средового окружения до и после рождения. Большая часть внутриутробного развития людей, родившихся в странах умеренного климатического пояса Северного полушария в конце весны, проходит в условиях неблагоприятных климатических условий: сниженной температуры воздуха, относительного пищевого авитаминоза, высокой вероятности вирусных респираторных заболеваний, малой длительности светового дня и связанного с этим недостаточного уровня выработки витамина D. Известно, что одним из последствий развития в неблагоприятных условиях (особенно в условиях неполноценного пищевого рациона) является рождение детей со сниженным весом, но склонных впоследствии к проявлениям метаболического синдрома (абдоминальному ожирению, высокому артериальному давлению, повышенной предрасположенности к диабету 2-го типа и сердечно-сосудистым заболеваниям) [24]. Многие авторы предполагают, что ключевым фактором, детерминирующим такую связь, является низкий уровень циркулирующего в крови инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1). IGF-1 играет важную роль в процессах клеточной пролиферации и роста организма, от его уровня в значительной степени зависят масса вырабатывающих инсулин бета-клеток поджелу-

дочной железы, а также уровень гормона роста [25]. Показано, что уровень IGF-1 может в значительной мере зависеть от условий, в которых проходит внутриутробное развитие людей [26]. Известно также, что повышение уровня IGF-1 в плазме крови взрослых людей может увеличивать их предрасположенность к заболеванию раком, и, наоборот, снижать риск развития диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний [27]. Возможно, что при развитии по сценарию «плохие пренатальные условия/хорошие постнатальные условия» люди рождаются с низким уровнем циркулирующего в крови IGF-1 и, соответственно, повышенной предрасположенностью к заболеванию диабетом 2-го типа и пониженной — к заболеванию РЖ. А люди, рожденные в конце осени — начале зимы, которые развиваются по сценарию «хорошие пренатальные условия/плохие постнатальные условия» и обладают высоким уровнем IGF-1, могут, наоборот, иметь сниженную предрасположенность к заболеванию диабетом 2-го типа, однако повышенную — к заболеванию раком, в том числе и желудка. Для проверки этих предположений необходимы дальнейшие исследования.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов, больных РЖ, существуют статистически значимые отличия распределения по месяцам рождения от соответствующего распределения в общей популяции.
2. Пик рождаемости как мужчин, так и женщин, больных РЖ, приходится на февраль, а минимум — на май (у мужчин) и июнь (у женщин).
3. Развитие РЖ является сложным и многофакторным процессом, в котором могут иметь значение особенности развития организма в пре- и постнатальном периоде. Предрасположенность к РЖ зависит от средовых факторов, действующих на организм на протяжении его пре- и постнатального развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hanson MA, Gluckman PD. Developmental origins of health and disease: new insights. Basic Clin Pharm Toxicol 2008; 102 (2): 90–3.
2. Wells JC. The thrifty phenotype as an adaptive maternal effect. Biol Rev 2007; 82 (1): 143–72.
3. Efrid JT, Nielsen SS. A method to model season of birth as a surrogate environmental risk factor for disease. Int J Environ Res Public Health 2008; 5 (1): 49–53.
4. Bembenek A. Seasonality of birth in schizophrenia patients. A review of the literature. Psychiatr Pol 2005; 39 (2): 259–70.
5. Laron Z, Lewy H, Wilderman I, et al. Seasonality of month of birth of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in homogenous and heterogeneous populations. Isr Med Assoc J 2005; 7 (6): 381–4.
6. Вайсерман АМ, Войтенко ВП, Тронько НД и др. Роль сезонных факторов в пре- и постнатальном онтогенезе в этиологии сахарного диабета 1 типа. Онтогенез 2006; 37 (4): 230–6.
7. Halperin EC, Miranda ML, Watson DM, et al. Medulloblastoma and birth date: evaluation of 3 U.S. datasets. Arch Environ Health 2004; 59 (1): 26–30.

8. **Jongbloet PH.** Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? Time for a paradigm shift? *Int J Epidemiol* 2006; **35** (5): 1359–0.
9. **Schwartz GG, Blot WJ.** Vitamin D status and cancer incidence and mortality: something new under the sun. *J Nat Cancer Inst* 2006; **98** (7): 428–30.
10. **Knox EG, Cummins C.** Birth dates of men with cancer of the testis. *J Epidemiol Commun Health* 1985; **39** (3): 237–43.
11. **McNally RJQ, Cairns DP, Eden OB, et al.** An infectious aetiology for childhood brain tumours? Evidence from space-time clustering and seasonality analyses. *Br J Cancer* 2002; **86** (7): 1070–7.
12. **Higgins CD, dos-Santos-Silva I, Stiller CA, et al.** Season of birth and diagnosis of children with leukaemia: an analysis of over 15 000 UK cases occurring from 1953–95. *Br J Cancer* 2001; **84** (3): 406–12.
13. **Nyari TA, Kajtar P, Parker L.** Seasonality of birth and acute lymphoblastic leukemia. *J Perinat Med* 2006; **34** (6): 507–8.
14. **Brenner AV, Linet MS, Shapiro WR, et al.** Season of birth and risk of brain tumors in adults. *Neurology* 2004; **63** (2): 276–81.
15. **Hyde L, Stinson PJ.** Lung cancer and month of birth. *Calif Med* 1965; **103** (5): 345–346.
16. **Kirkham N, Machin D, Cotton DW, et al.** Seasonality and breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1985; **11** (2): 143–6.
17. **Prener A, Carstensen B.** Month of birth and testicular cancer risk in Denmark. *Am J Epidemiol* 1990; **131** (1): 15–9.
18. **Емельянов ИП.** Структура биологических ритмов человека в процессе адаптации. Статистический анализ и моделирование. Новосибирск: Наука, 1986. 184 с.
19. **Nijland MJ, Ford SP, Nathanielsz PW.** Prenatal origins of adult disease. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; **20** (2): 132–8.
20. **Brena RM, Costello JF.** Genome-epigenome interactions in cancer. *Hum Mol Genet* 2007; **16** (1): 96–105.
21. **Резников АГ, Пишак ВП, Носенко НД и др.** Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. Черновцы: Медакадемия, 2004. 351 с.
22. **Анисимов ВН.** Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб: Наука, 2003. 468 с.
23. **Vaiserman A, Khalangot M.** Similar seasonality of birth in type 1 and type 2 diabetes patients: a sign for common etiology? *Med Hypotheses* 2008; **71** (4): 604–5.
24. **Reusens B, Ozanne SE, Remacle C.** Fetal determinants of type 2 diabetes. *Curr Drug Targets* 2007; **8** (8): 935–41.
25. **Dunger D, Yuen K, Ong K.** Insulin-like growth factor I and impaired glucose tolerance. *Horm Res* 2004; **62** (1): 101–7.

26. **Jensen RB, Chellakooty M, Vielwerth S, et al.** Intrauterine growth retardation and consequences for endocrine and cardiovascular diseases in adult life: Does insulin-like growth factor-i play a role? *Horm Res* 2003; **60** (3): 136–48.

27. **Sandhu M.** Insulin-like growth factor-i and risk of type 2 diabetes and coronary heart disease: molecular epidemiology. *Endocr Dev* 2005; **9**: 44–54.

SEASONALITY OF BIRTH AND STOMACH CANCER (ACCORDING TO DATA OF NATIONAL CANCER-REGISTRY OF UKRAINE)

A.M. Vaiserman, Z.P. Fedorenko, E.L. Goroch, A.Yu. Rizhov, N.M. Koshel, L.V. Mechova, V.A. Savinova, P.E. Grigoriev, V.P. Voitenko

Summary. *To examine whether risk of cancerogenesis can depend on conditions of early development, study of the seasonality of birth in stomach cancer patients in 8 Ukraine regions was carried out. The significant difference in the months-of-birth distribution for stomach cancer patients (n = 31 138) and those for the reference group (n = 9 652 900) were obtained. Cosinor-analysis has shown that peak of prevalence occurred in February-born persons (both men and women), and nadir (minimal prevalence) – in those born in May (men) and June (women). We suppose that seasonality of birth in stomach cancer patients could be due to environmental influences during pre- and early postnatal ontogenesis.*

Key Words: cancer-registry, stomach cancer, seasonality, month of birth, pre- and postnatal development, cosinor-analysis.

Адрес для переписки:

Вайсерман А.М.
04114, Киев, ул. Вышгородская, 67,
ГУ «Институт геронтологии»,
E-mail: vaiserman@geront.kiev.ua